

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

SUPPLEMENTUM I

**HODGKINOVA
BOLEZEN**

LJUBLJANA 1973

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARIUS IDEMQUE EDITOR: SOCIETAS RADIOLOGIAE ET MEDICINAE
NUCLEARIS INVESTIGANDAE SOCIALISTICAE FOEDERATIVAE REI PUBLICAE
IUGOSLAVIAE

BEOGRAD

Suppl. 1

Hodgkinova bolezen

1973

Colegium Redactorum

M. Bašić, Zagreb — B. Bošnjaković, Beograd — M. Ćurčić, Beograd — M. Dedić, Novi Sad — V. Gvozdanić, Zagreb — S. Hernja, Ljubljana — B. Mark, Zagreb — N. Martinčić, Zagreb — Z. Merkaš, Beograd — J. Novak, Skopje — F. Petrovčić, Zagreb — B. Ravnihar, Ljubljana — M. Smokvina, Zagreb — M. Špoljar, Zagreb — D. Tevčev, Skopje — B. Varl, Ljubljana

Redactor principalis

M. Magarašević, Beograd

Redactores

T. Benulič, Ljubljana — I. Obrez, Ljubljana — S. Plesničar, Ljubljana — P. Soklič, Ljubljana — J. Škrk, Ljubljana — L. Tabor, Ljubljana

Radiol. Iugosl.

UDK 615.849 (05) (497.1)

Lektor za slovenski jezik: F. Premrou, Ljubljana

Univerzalna decimalna klasifikacija: prof S. Gorec, Ljubljana

Tajnica redakcije: M. Marisch, Ljubljana

**Izdajo tega suplementa je v celoti in namensko financiral »Bosnaliyek«
Sarajevo**

KAZALO

Uvod (Šumi-Križnik Tatjana)	6
Hodgkinova bolezen — splošno (Šumi-Križnik Tatjana)	7
Patomorfološke manifestacije Hodgkinove bolezni (Golouh R.)	15
Imunološki pojavi pri limfogranulomu (Mb. Hodgkin) (Plesničar S.)	23
Iradiacija in Hodgkinova bolezen (Habič M.)	29
Zdravljenje Hodgkinove bolezni s citostatiki (Šumi-Križnik Tatjana)	33

TABLE OF CONTENTS

Introduction (Šumi-Križnik Tatjana)	6
Hodgkin's disease — general view (Šumi-Križnik Tatjana)	7
Pathomorphological manifestations of Hodgkin's disease (Golouh R.)	15
Immune defects in Hodgkin's disease (Plesničar S.)	23
Radiotherapy of Hodgkin's disease (Habič M.)	29
Treatment of Hodgkin's disease with cytostatics (Šumi-Križnik Tatjana)	33

UVOD

Kmalu bo preteklo že 150 let, odkar je Thomas Hodgkin opisal bolezensko stanje, ki nosi še danes njegovo ime. Desetletja za tem sta histologa Reedova in Sternberg opisala celico, ki naj bi bila v histološki sliki obolenja značilna. Jackson in Parker sta po letu 1940 razdelila histološko klasifikacijo obolenja na tri dele. Naslednja klasifikacija, ki sta jo leta 1965 naredila Lucas in Butler, opisuje štiri za klinika važne histološke tipe, ki so še danes v rabi. Samo obolenje so sprva delili na lokalizirano in razširjeno. Delali so različne klinične opise, dokler ni leta 1950 Petersova definirala 3 stadijev s splošnimi simptomi in brez njih. Sledile so različne modifikacije in razširitve stadijev vse do leta 1971, ko so sprejeli klasifikacijo po Ann Arbour.

Po tako imenovani diagnostični laparatomiji ob prvem stiku z bolnikom je narejena tudi patološka klasifikacija, kjer je v stadijih opisan tudi negativni ali pozitivni rezultat za histološki izvid posameznih organov.

Način širjenja Hodgkinove bolezni, odvisnost od anatomske in histološke oblike, imunološkega stanja ter epidemioloških momentov, so za ta potek obolenja važni in so predmet raziskovanj različnih strokovnjakov. Programirane študije v terapiji, bodisi radio- ali kemoterapiji, skušajo prikazati najbolj uspešen način zdravljenja. Tako so že sprejeli nov način obsevanja z močnimi dozami, in skoraj povsod pričajo študije o daljšem preživetju in daljšem prostem intervalu do relapse po taki terapiji. Pionirji na tem področju so Petersova,

Kaplan, Johanson in drugi. Enako je dokazano, da je polikemoterapija v zdravljenju generalizirane Hodgkinove bolezni uspešna, da z njo dosežejo 80 % remisije s trajanjem nad tri leta ali več. Vpeljal jo je De Vitta s svojo popularno shemo multiciklične terapije. Za uvajanje čim točnejše prve diagnoze in razsežnosti obolenja je potrebnih več preiskav in izkušenosti različnih delavcev, ki se ukvarjajo s to boleznijo. Od prve diagnoze ter odločitve sledeče si terapije je odvisno, kakšno bo preživetje in kvaliteta nadaljnjega življenja obolelega. Poleg zgoraj navadenega odločajo o prognozi še spol, starost bolnika, histološka slika, razsežnost obolenja in imunološki status. Bolnika s Hodgkinovo boleznijo ne more obravnavati več samo en specialist, ampak le team različnih specialistov, ki se s to boleznijo podrobneje ukvarjajo.

Zato smo na O. I. v Ljubljani sklenili sestaviti team zdravnikov, ki bo skušal na čim sodobnejši način uvajati diagnostiko in terapijo Hodgkinove bolezni. Sestavljali naj bi ga kirurg, internist, radioterapevt, fizik in imunolog, ki bodo skušali v naslednjih predavanjih povedati nekaj o značilnostih Hodgkinove bolezni v posameznih strokah.

Omenjena predavanja so bila brana na hematološki sekciji SZD, žal pa so objavljena z enoletno zamudo. Ob tej priliki se moramo zahvaliti tovarni BOSNALIJEK, ki nam je finančno omogočila izdajo tega suplementa, kar prej ni bilo mogoče.

Dr. T. Šumi-Križnik

M I X O B A R

MIXOBAR

je kontrastno sredstvo za radiološku dijagnostiku.

SASTAV:

100 ml suspenzije sadrži
Barii sulfas 100 g
Corigentia i destil. voda od 100 ml

OSOBINE:

Stabilna homogena suspenzija barijum-sulfata
Viskoznost na 25 c oko 15 000 cps

Osigurava dijagnostiku visokog stepena zbog savršene slike koja se njime postiže.

Izbjegava se loša disperzija, veće čestice i mjehurići zraka, koji prate sliku kod korišćenja suvog barija.

Ne dolazi do sedimentiranja.

Ne mora da otstoji, niti da bubri, pa se postiže ušteda u vremenu.

Na Mixobar ne utiče različita Ph sredina želuca i crijeva.

ČUVANJE:

Suspenziju treba čuvati od zamrzavanja.

PAKOVANJE:

Plastična boca od 5 l.

Proizvodi: BOSNALIJEK — Sarajevo

u saradnji sa:

ASTRA — Södertälje (Švedska)

HODGKINOVA BOLEZEN (SPLOŠNO)

Šumi-Križnik Tatjana

Povzetek: Članek opisuje najprej splošne epidemiološke statistične podatke o bolezni, tako procent pojavljanja Hodgkinove bolezni med vsemi malignimi limfomi, razmerje po starosti in po spolu. Podatki so vzeti iz tuje literature in iz materiala 512 bolnikov, zdravljenih na O. I. v Ljubljani od l. 1938 do 1968. Sledijo nekatere klinične značilnosti, ki igrajo v etiologiji obolenja morda kakšno vlogo. Klinična slika in anatomska ter histološka klasifikacija obolenja imata tudi povezavo z načinom širjenja obolenja. Obe klasifikaciji se delita v 4 podskupine. Pomembna je tudi aktivnost obolenja, navedene so preiskave, ki so značilne zanjo. Po zahtevanih diagnostičnih postopkih vse do laparatomije uvrstimo bolezen v stadij in opišemo histološki tip. Terapija, ki temu sledi, je odvisna od stadija. Tako St. I. do III. A radikalno obsevamo, se pravi, da obsevamo z močnimi dozami vse bezgavne regije razen pri histološkem tipu nodularne skleroze, pri katerem je v rabi le tako imenovano obsevanje sosednjih polj. Stadij III. B. navadno zdravimo s kemoterapijo. Prav tako diseminiran stadij IV. A. in B. V kemoterapiji rabimo polikemoterapijo. Ta je izpodrinila monokemoterapijo, ki je indicirana le za izredno mlade ali stare ljudi ali pa take z resnimi bolezenskimi okvarami drugotne etiologije.

UDK 616-006.442

Gesla: Mb. Hodgkin, Slovenija, epidemiologija, statistika, diagnostika, terapija.

Hodgkinova bolezen (H. B.) sodi med maligne limfome skupaj z limfo- in retikulosarkomom ter velikofolikularnim limfomom. V skupini vseh malignih limfomov se H. B. pojavlja približno 50-odstotno. Tudi v naši skupini 1024 primerov malignih limfomov, ki so jih zdravili od leta 1938 do leta 1968 na Onkološkem inštitutu, predstavlja H. B. s 513 primeri 50 odstotkov vseh malignih limfomov (tabela 1, 2). Glede na spol oboli za H. B. več moških kot žensk. Tuji avtorji (3) navajajo razmerje 1 : 1 nasproti 1,0 do 1,7 : 1,0 v korist moških. V naši seriji bolnikov smo ugotovili razmerje 1,6 : 1,0 v prid moških.

Obolenje je najpogostejše v tretjem desetletju, kar je razvidno tudi iz naše obdelave na tabeli 3. Ta tabela nam tudi kaže, da je obolevnost pri moških pogostejša vse do sedmega desetletja, potem pa se razmerje obolevnosti glede na spol izenači.

V zgodovini diagnostike in terapije H. B. moramo omeniti več pomembnih datumov, katerih najpomembnejše prikazuje tabela 4.

O etiologiji H. B. ne moremo reči nič novega. Številni poizkusi, da bi odkrili povzročitelja so bili do danes, žal brezuspešni. V zadnjih letih raziskovalci ugotavljajo zanimiva dejstva v zvezi s pojavom H. B. Opažajo, da za to boleznijo češče obolevajo ljudje, ki so preboleli infekcijsko mononukleozo. Različni avtorji (6) menijo, da infekcijska mononukleozna ni omejena samo na limfoidno proliferacijo, temveč je ta začetek infektivne epizode v nekaterih primerih predhodnik neoplastične reakcije.

Omembe vredno je tudi poročilo angleških avtorjev (14), ki so našli pri ljudeh, tonzilektomiranih do 40 leta, 2,9-krat več primerov H. B. kot pri netonzilektomiranih

Tabela 1

FREKVENCA BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI, ZDRAVLJENIH NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LETIH OD 1938—1968 — (1024 bolnikov)

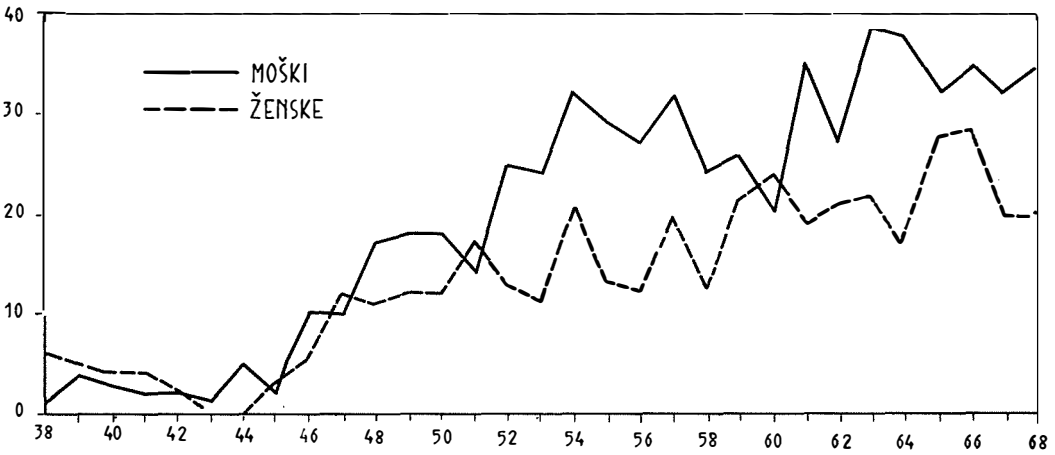


Tabela 2

FREKVENCA PACIENTOV Z LIMFOGRANULOZO, ZDRAVLJENIH NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LETIH OD 1938—1968 — (513 bolnikov)

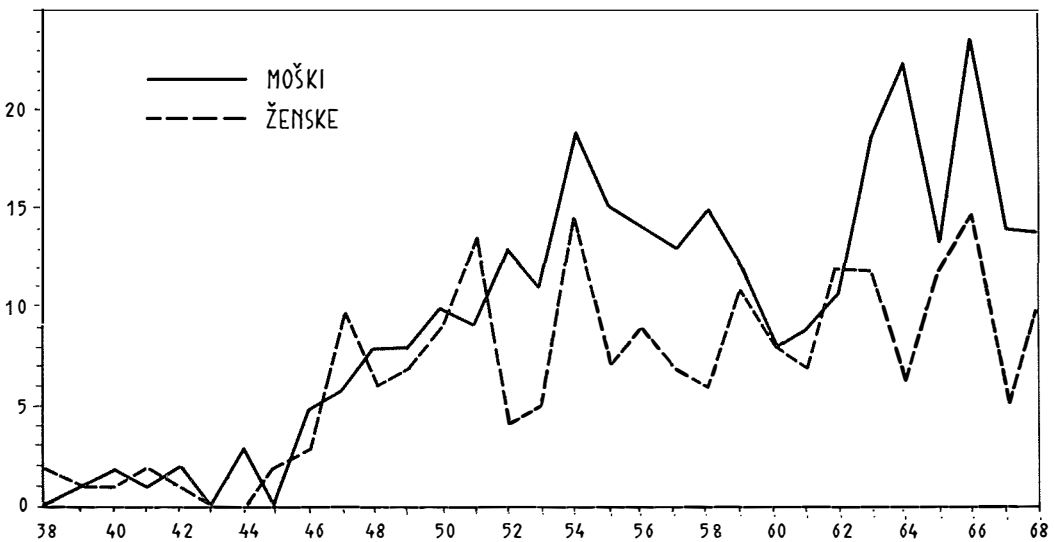


Tabela 3

FREKVENCA PACIENTOV Z MALIGNIMI LIMFOMI PO 10-LETNIH RAZDOBJIH

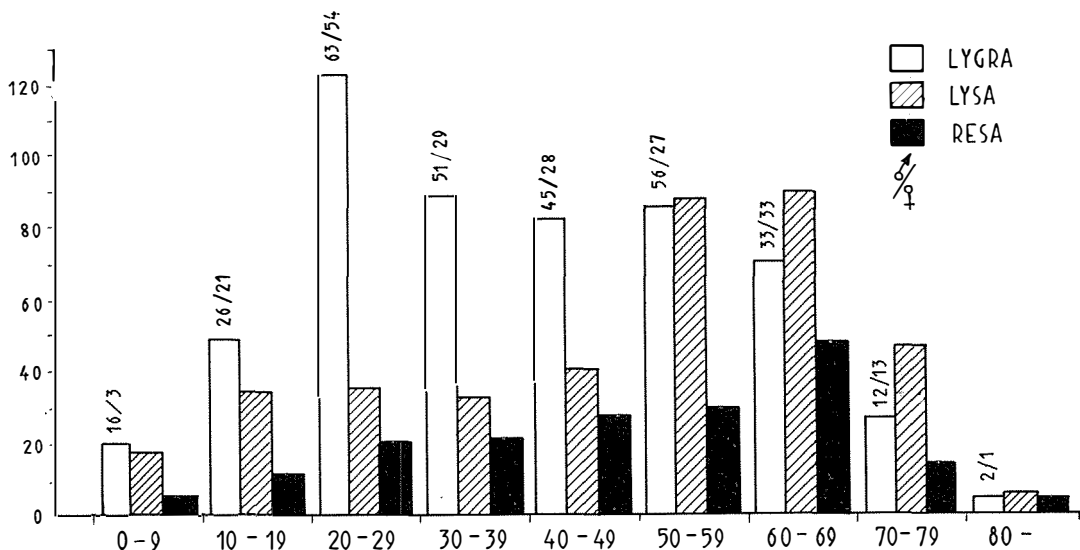


Tabela 4

LETA 1838 je *TOMAS HODGKIN* prvič opisal obolenje.

LETA 1865 je *WILKS* prvič opisal klinično sliko in imenil ime H. B.

LETA 1897—1902 prvi histološki opisi (*PALTAUF, STERNBERG, REED*).

LETA 1900 začetek obsevanja H. B.

LETA 1920 prva klinična klasifikacija.

LETA 1920 tudi prvo razširjeno obsevanje pri H. B.

LETA 1940 *GOODMAN* opiše prvič efekt Mustarda pri H. B.

LETA 1947 prva histološka klasifikacija po *JACKSON-PARKERJU*.

LETA 1950 prva klasifikacija po stadijih po *VERI PETERS*.

LETA 1950—1960 uvedba limfografije in scintigrafij organov.

LETA 1960 uvedba Vinca alkaloidov v zdravljenje H. B.

LETA 1962 uvedba obsevanja sosednjih polj po *KAPLANU*.

LETA 1963 uvedba mathylhydrazinov (pri zdravljenju H. B.)

LETA 1965 Simpozij o H. B. v New Yorku — uvedba anatomske in histološke klasifikacije.

LETA 1971 Simpozij o različnih vplivih na stadije pri H. B. v Michiganu.

Pri bolnikih, ki so jemali hidantoinke preparate, dobimo klinično sliko, ki imitira H. B. (2). Hidantoinski preparati povzročajo poleg povečanih bezgavk še hepatosplenomegalijo, kožni »rush« in febrilna stanja. Histološko sliko preparata in bezgavke včasih s težavo ločimo od H. B.

Hidantoinski preparati delujejo limfostimulativno, ne vemo pa, če bi bili lahko povzročitelji H. B. Z njihovo uporabo lahko odkrijemo skrit limfom. Vse spremembe so reverzibilne po odstranitvi agensa.

Klinična slika H. B. je vsem dobro znana. Največkrat in najprej so prizadete bezgav-

ke na vratu, manj pogosto na drugih mestih na periferiji. V začetku so lahko prizadete tudi v mediastinumu, hilusih pljuč, ledvic, vranice, retroperitonealno itd. Povečanje bezgavk lahko spremljajo splošni znaki ali pa tudi ne. Sočasna prizadetost ektranodalnih lokalizacij se lahko pojavi že v začetku obolenja, še pogosteje pa pozneje.

Že od leta 1920 imamo več različnih klasifikacij, ki naj bi uredile pojavljanje nodalnih in ektranodalnih lokalizacij. Tako klasifikacijo po Kaplanu iz leta 1965 (5) večina centrov še danes uporablja. Prvi trije stadiji pri tej klasifikaciji opisujejo samo nodalne lokalizacije nad ali pod diafragmo, četrti pa opisuje ektranodalne lokalizacije. V vseh treh stadijih so lahko prisotni splošni znaki ali pa tudi ne.

Ektranodalne infiltracije lahko zasledimo predvsem v jetrih, kosteh, kostnem mozgu in kjerkoli drugje. Ledvice so prizadete različno: z neposredno infiltracijo ledvičnega tkiva, kot obstrukcijska uropatija zaradi pritiska abdominalnih limfomov ali pa zaradi hiperurikemije.

Na zadnjem simpoziju o H. B., leta 1971 v Michiganu (9), so po logičnih sklepih popravili Kaplanovo klasifikacijo stadijev. Velikokrat namreč v stadij IV. uvrščamo manjše, ektranodalne infiltracije, ki se nahajajo v neposredni bližini prizadete bezgavke. Tako na primer najdemo prizadet pljučni parenhim ob hilarnih bezgavkah ali lokalizacijo H. B. v enem izmed korpusov vretenc ob prisotnosti retroperitonealnih bezgavk. V teh primerih, ko gre za lokalizirane ektranodalne infiltracije, se stanje spremeni in dejansko gre lahko za stadij I. do III., kolikor je pač prizadetih bezgavk. Da pa je prizadeto tudi lokalno estranodalno tkivo, v klasifikaciji označimo z E.

Pri tej korekciji nahajamo dva pomembna dejavnika s področja študija H. B., in to po širjenju ter histološki sliki. Oboje je pomembno za potek klinične slike.

Večina je menila (10, 3), da se H. B. širi limfogeno z mesta nastanka v sosed-

nje bezgavčne skupine. Širjenje iz vratu in spraklavikularne regije neposredno v paraortalne bezgavke brez prizadetega mediastinuma si razlagajo z negativnim pritiskom v torakalnem duktusu. Limfogeno se širi tudi prej opisano lokalizirano pojavljanje ektranodalnih infiltracij. Limfogeno širjenje zagovarjajo tudi pri prizadetosti vranice, ki naj bi bila prizadeta le, če so bile spremenjene tudi paraortalne bezgavke. Vendar pa paraortalne bezgavke često niso bile prizadete, medtem ko je vranica bila.

Drugi način širjenja je po krvi. Potekal naj bi v dveh oblikah: z neposrednim prehajanjem Sternbergovih celic prek torakalnega duktusa v kri in s tako imenovano vaskularno invazijo (11), pojavom, ki ga opisujejo zadnja tri leta. Venozno žilje v bezgavkah in vranici, ki je neposredno v zvezi s krvnim obtokom, se v histološki sliki H. B. pojavlja v približno 10 odstotkih. V enakem odstotku pa se pojavljajo tudi ektranodalne infiltracije, ki, če so deseminirane, nastanejo po hematogeni poti. Dejstvo, da zasledimo prizadetost jeter največkrat v primerih, ko je prizadeta tudi vranica, govori za hematogeni razvoj tudi pri prizadetosti vranice. V histološki sliki ločimo za kliniko pomembne štiri tipe: limfocitarni tip, nodularno sklenozo, mešani tip in limfocitno deplecijo (7). Posebno obliko tvori nodularna skleroza; nekateri jo imenujejo celo posebno obolenje. Poteka najbolj benigno, preživetja so najdaljša. Histološka slika se navadno do konca življenja ne izpremeni, se pravi, da so histološke spremembe tudi po smrti enake spremembam v začetku obolenja. Tip metastaziranja je limfogen in prehaja iz bezgavke na sosednje bezgavke in na ektranodalno tkivo. V začetku so najpogosteje prizadete vratne in mediastinalne bezgavke hkrati. Za paraortalne lokalizacije so sprva mislili, da niso prizadete, sedaj pa jih občasno najdemo tudi na začetku obolenja. Za tem histološkim tipom češče obolevajo ženske. Tako imenovani limfocitarni tip je sicer benignen in dolgo

ne zasledimo recidive. Ob pojavu recidive se histološki tip navadno spremeni v mešani tip ali limfocitno deplecijo. Pri teh dveh tipih je potek veliko bolj malignen in preživetje krajše. Posebno velja to za zadnji tip, ko najčešče zasledimo še sočasno vaskularno invazijo. Pri mešanem tipu in še pogosteje pri limfocitarni depleciji pride pogosto do hematogenega razsoja, pojava diseminiranih ekстранodalnih infiltracij, in klinično do splošnih znakov. Nasploh so splošni znaki glede na trajanje preživetja neugodni in je že na velikih serijah primerov dokazano, da gre pri pojavu za znatno krajše preživetje. Tako moramo imeti primere, ki jih histološko označimo za nodularno sklerozo ali limfocitarni tip, za benigne. Navadno potekajo brez splošnih znakov ter z radikalno radioterapijo dosežemo optimalen terapevtski uspeh, tudi, če so sočasno prizadete lokalizirane ekстранodalne infiltracije. Pri mešanem tipu in ob sočasnih splošnih znakih s samo radioterapijo dosežemo sicer remisijo, doba trajanja do relapsa pa je lahko zelo kratka. Enako velja tudi za limfocitarno deplecijo.

Ko smo ugotovili histološko sliko H. B., moramo določiti stadij obolenja. Zato so potrebne različne preiskave, ki nam prikažejo obseg obolenja. Iz anamneze izvemo za morebitno zvišanje temperature, znojenje in izgubo teže. K tem trem splošnim znakom danes ne prištevamo več pruritusa (13). Le-ta nastopa najčešče v zvezi z nodularno sklerozo in ne vpliva na preživetje obolelega. Seveda velja to takrat, ko niso prisotni še drugi splošni simptomi. Po skrbnem statusu napravimo rentgenske preiskave torakalnih organov in limfografijo inferior, kjer vidimo tudi skelet medenice in lumbalne hrbtenice. Ta predel okostja je pri H. B. največkrat prizadet. Če pri tako najdenih spremembah na kosteh ne moremo zanesljivo diagnosticirati H. B., napravimo scintigram kosti s Sr-85 ali Fl-18. Scintigrafijo bezgavk delamo le v primerih, če je limfografija kontraindicirana. Pri nas smo jo do sedaj delali z

Au-198, sedaj pa uporabljamo Ga-67. Scintigrafske preiskave jeter in vranice nam prikažejo le velikost organov in njih lego, ne ugotovimo pa dovolj zanesljivo infiltracij ali defektov v parenhimu. Sternalno punkcijo naj bi delali le v III. in IV. stadiju, ker je več avtorjev (12) prikazalo, da v prvih dveh stadijih s to preiskavo le redko zasledimo Sternbergove celice v kostnem mozgu. Če vranice ne otipljemo, še ni rečeno, da le-ta ni povečana. Povečanje nam pokaže scintigram. Pri povečanju jeter, kar ugotavljamo bodisi palpatarno, bodisi scintigrafsko, še ne moremo reči, da so infiltrirana z limfogranulomom. Pri sumljivem scintigramu in patoloških jetrnih testih, npr. pri povečani A. F. in povečanem BSP, punktiramo jetra. Punkcija pri difuzni infiltraciji lahko uspe. Pri neuspeli punkciji napravimo laparoskopijo, pri kateri lahko poleg jeter pregledamo še vranico in mezenterij (1). Sumljiva mesta lahko punktiramo. Laparoskopija (1) nam lahko nadomesti laparatomijo, ki je bila zadnjih pet let metoda izbora za diagnostiko abdominalnih lokalizacij H. B. Pri laparatomiji so odstranili bezgavke. Pri histološkem pregledu limfografsko negativnih bezgavk so često ugotovili, da so bile le-te polne limfogranulomskih infiltratov. Ker pa vse bezgavke niso dostopne niti jih ni možno odstraniti, je zato vrednost laparatomije manjša.

O vrednosti laparatomije s splenoktomijo kot diagnostično metodo za ugotovitev stadija pred terapijo poročajo različni avtorji, npr. I. Zarembok (15).

Aktivnost obolenja nam poleg anamnestičnih podatkov in objektivnih kazalcev dokažejo tudi laboratorijske preiskave: zvišana sedimentacija, zvišani alfa-2 globulini, zvišani ceruloplazmin, povečana koncentracija bakra in alkalna fosfataza levkocitov. Vrednosti teh testov padajo lahko na normalo, ko je obolenje v remisiji. Njihova zanesljivost pa je zaradi nespecifičnosti omejena. Do sedaj se je pokazalo, tudi po mnenju znanih avtorjev (13), da je sedimentacija zanesljiva metoda za dokaz

aktivnosti obolenja vsaj 75-odstotno. Za druge preiskave pa to velja le 50-odstotno. Tudi pri nas opažamo, da je nivo sedimentacije dovolj pomemben test za ugotavljanje dinamike procesa, se pravi, relapsov in remisij. Posebno v zadnji tretjini poteka obolenja opažamo številne bakterijske, virusne in glivične infekcije, ki jih spremlja zvišana sedimentacija. Če klinična slika ni jasna, lahko domnevamo, da gre za aktivnost osnovne bolezni. Vendar pa je takega bolnika tvegano zdraviti s citostatiki samo na podlagi zvišane sedimentacije. Vedeti moramo tudi, da po obsevanju večjih regij zvišana sedimentacija lahko vztraja do enega leta in da ob tem ne moremo dokazati nobenih recidiv. Po določenem obdobju opazujemo spontan padec sedimentacije na normalo.

Sama krvna slika, bodisi bela ali rdeča, nam ne pomaga diagnosticirati H. B. Različne vrednosti za to obolenje niso patognomonične. Tako gre lahko za levkocitozo in levkopenijo, limfocitozo in limfopenijo eozinofilijo ter monocitozo itd. Spremembe so velikokrat odvisne od specifičnega zdravljenja.

Ko smo bolniku po predhodnih diagnostičnih postopkih določili stadij obolenja in histološki tip bolezni, se odločimo za zdravljenje. Stadij I. do III. A zdravimo z obsevanjem vseh bezgavčnih lož nad in pod diafragmo (4). Pri histološki sliki nodularne skleroze se omejimo na obsevanje samo ene strani diafragme. Pri stadiju III. B in IV. uporabljamo polikemoterapijo in nadaljujemo vzdrževalno z monokemoterapijo.

Tako imenovani stadij z velikim rizikom, je stadij II. B zaradi prisotnosti splošnih znakov, pri katerih pričakujemo slabo prognozo, hiter relaps po radioterapiji, hiter nastanek ekstrapnodalnih infiltracij in kratko preživetje. Zato nadaljujemo obsevanje z monokemoterapijo. Pri relapsu po obsevanju v stadijih I. A. do III. A pričnemo polikemoterapijo, pri lokaliziranih lezijah brez splošnih znakov pa paliativno radioterapijo.

Radikalne radioterapije in polikemoterapije ne forsiramo pri bolnikih nad 70 let ali če bolujejo za drugimi organskimi obolenji. Tu je indicirano manj obsežno in manj intenzivno obsevanje in monokemoterapija. Enako velja za otroke, stare manj kot pet let.

Za sklep moramo reči, da je Hodgkinova bolezen obolenje, ki je v svojem razvoju, še posebno v zadnjih desetih letih, postalo zanimivo za različne raziskovalce in delavce s področja histologije, imunologije, radiologije, radiofizike in hematologije.

Pri tem obolenju se nenehno pojavljajo novi izsledki glede diagnostike in terapije. Delo na področju diagnostike in zdravljenja Hodgkinove bolezni, kjer lahko dosežemo velik odstotek remisij in dolga preživetja ter celo ozdravitve, mora biti dosledno in temeljito. Po možnosti naj ga opravlja team raznih specialistov, ki se tej bolezni posebej posvečajo.

Literatura

1. De Vita, V. T. Jr. et al.: Peritoneoscopy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31, 1746, 1971.
2. Gams, R. A., J. A. Neal, F. G. Conrad: Hydantoin — induced pseudo lymphoma. *Ann Intern Med* 69, 557, 1968.
3. Kaplan, H. S.: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78, 553, 1962.
4. Kaplan, H. S.: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 19, 353, 1966.
5. Karnofsky, D. A.: The staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26, 1090, 1963.
6. Lukes, R. J., B. H. Tindle, J. W. Parker: Reed-Sternberg-like cells in infectious mononucleosis. *Lancet* 2, 1003, 1969.
7. Lukes, R. J., J. J. Butler, E. B. Hicks: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19, 317, 1966.
8. Molander, D. W., G. T. Pack: Hodgkin's disease. Springfield, C. H. Thomas 1968.
9. Peters, M. V.: The need for a new clinical classification in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31, 1713, 1971.
10. Peters, M. V.: A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 63, 299, 1950.

11. Rappaport, H. et al.: Clinical and biological significance of vascular invasion in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31, 1794, 1971.
12. Rosenberg, S. A.: Hodgkin's disease of the bone marrow. *Cancer Res* 31, 1733, 1971.
13. Tubiana, M.: Summary of informal discussion on staging procedures in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31, 1751, 1971.
14. Vianna, N. J., P. Greenwald, J. N. P. Davies: Tonsillectomy and Hodgkin's disease: The lymphoid barrier. *Lancet* 1, 431, 1971.
15. Zarombok, I. et al.: Laparotomy and splenectomy in the staging of untreated patients with Hodgkin's disease. *Radiology* 102, 673, 1972.

ESSENTIALE

Lijek izbora u terapiji:

- hepatita akutnog i hroničnog
- hepatoza degenerativnih
- ciroze jetre
- intoksikacija endogenih i egzogenih (Hyperemesis gravidarum, Eclampsio itd.)
- neurodermatita, seboroičnog ekcema i psorijaze.

Aktivna komponenta je supstanca EPL (esencijalni fosfolipidi) uz vitamine B 1, B 2, B 6, B 12, C. E., nikotinamid, te kalcijev (kapsule) i natrijev (ampule) pantotemat.

Oblici u kojima se proizvodi:

- ampule od 5 ml za i. v. primjenu
- ampule od 10 ml za infuzije
- kapsule za peroralnu primjenu

Proizvodi — »BOSNALIJEK« — Sarajevo

PATOMORFOLOŠKE MANIFESTACIJE HODGKINOVE BOLEZNI

Golouh R.

Povzetek: Med malignimi limfomi je Hodgkinova bolezen histološko najbolj kompleksno obolenje. Po mnenju modernih avtorjev poteka v dveh, med sabo povsem ločenih oblikah. Tako »klasična oblika« kot nodularna oblika sta histološko dobro definirani. Z današnjo morfološko klasifikacijo moremo razložiti različne faze bolezni ter sklepati na prognozo. Morfološka tipizacija procesa je izredno važna za izbiro najprimernejšega načina zdravljenja.

UDK 616-006.442-091

Gesla: Mb. Hodgkin, histološka klasifikacija (tipizacija), prognoza.

Uvod

Hodgkinova bolezen je kronično, progresivno obolenje limforetikularnega sistema, ki vznikne navadno v skupini bezgavk, nato pa se na neznan način širi po organizmu. Proces spominja morfološko delno na kronični granulom, delno na maligno neoplazmo.

Čeprav je minilo od prvega morfološkega opisa obolenja (Greenfield, 1878) že skoraj sto let in čeprav zlasti v zadnjem času intenzivno proučujejo Hodgkinovo bolezen, etiologija in patogeneza procesa nista pojasnjeni. Bolezen so skušali razložiti na več načinov, saj so avtorji glede na svoje prepričanje o naravi procesa uporabljali za Hodgkinovo bolezen pred štiridesetimi leti več kot petdeset različnih imen (Wallhauser, 1933).

Kljub nekaterim značilnostim v morfološki sliki, ki govore za vnetni proces, pre-

vladuje danes prepričanje, da je Hodgkinova bolezen neoplastičen proces, ki sodi histogenetsko v skupino malignih limfomov. Thomson (1955) meni, da je Hodgkinova bolezen epitelijsko-limfocitni tumor, ki vznikne sprva v timusu in nato metastazira, drugi so mnenja, da gre za mešani limfom (Berman, 1953; Lumb, 1954), večina pa sodi, da gre za nekontrolirano rast retikulumske celice (Gall in sod., 1942; Harrison, 1952, 1960; Herbut in sod., 1945; Willis, 1960 itd.). Lukes in sodelavci menijo v svojih publikacijah iz leta 1966, da Hodgkinova bolezen ni neoplastičen proces že od vsega začetka. Postavljajo hipotezo, da se začetne faze Hodgkinove bolezni zgolj poskus indukcije maligne neoplazme. V skladu s tem so torej različne oblike vnetnih reakcij le poskus gostiteljevega organizma, da bi se uprl neoplastični indukciji. Ker je prehod od običajne retikulumske celice prek atipičnih oblik do defi-

nitivne Reed-Sternbergove celice (RSC) in kasneje pleomorfne sarkomske oblike Reed-Sternbergove celice kontinuiran, menijo avtorji, da so celice v tej sklenjeni vrsti, vključno z RSC, le displastične oblike, prave maligne celice so le pleomorfne RSC sarkomskega tipa. V zadnjem času (IX. mednarodni kongres mednarodne akademije za patologijo, Helsinki, 1972) misli isti avtor, da RSC ni potomka retikulumske celice, ampak transformiran T limfocit.

Histološka slika Hodgkinove bolezni

Prvi uspešnejši poskus kako najti povezavo med morfološko sliko in kliničnim potekom bolezni je histološka klasifikacija Hodgkinove bolezni v paragranulom, granulom in sarkom (Jackson in Parker, 1944), vendar nam pove premalo o naravi osnovnega patološkega procesa. Skupini paragranuloma in sarkoma sta sicer progno-

stično pomembni, ker je poprečna doba preživetja pri prvem dve leti, pri drugem pa 0,6 leta, vendar sta skupini vsaka zase premajhni, ker zajemata le 8, oziroma 13 % vseh preživelih. Skupina granuloma je sicer najobsežnejša od vseh treh, vendar morfološko izredno pestra in prognostično heterogena.

Lukes, Butler in Hicks so leta 1966 predlagali novo klasifikacijo Hodgkinove bolezni. Klasifikacija temelji na histološki sliki, relativnem številu limfocitov, obratnem sorazmerju med številom limfocitov in številom RSC, na sočasni proliferaciji limfocitov in histiocitov v različnih razmerjih ter na dveh različnih oblikah fibroziranja. Hodgkinovo bolezen sta razdelila na šest različnih tipov: limfohistiocitarni tip z nodularno ali difuzno obliko, nodularno sklerozo, mešano celični tip, difuzno fibrozo in retikularni tip. Odnos med obema klasifikacijama kaže tabela I.

Tabela I

ZVEZA MED JACKSONOVO IN LUKESOVO HISTOLOŠKO KLASIFIKACIJO HODGKINOVE BOLEZNI

JACKSON in PARKER, 1944	LUKES in sod., 1966
PARAGRANULOM	LIMFOHISTIOCITARNI TIP, NODULARNI ALI DIFUZNI
	NODULARNA SKLEROZA
GRANULOM	MEŠANO CELIČNI TIP
	DIFUZNA FIBROZA
SARKOM	RETIKULARNI TIP

Za bolezen značilne Reed-Sternbergove celice sta Jackson in Lukes razdelila v več variant. Vsaka od njih je značilna za poseben histološki tip. V skupini RSC ločita torej štiri tipe celic.

Diagnostična Reed-Sternbergova celica (klasična RSC) je velika celica z lobuliranim, dvojnim jedrom zrcalne razporeditve ali celica z več jedri. Inkluzijam podobne nukleole obdaja često prazen ko-

lobar. Obilna citoplazma je acido- do amofilna. Nukleoli in citoplazma so pironofilni. Zaradi velikega nukleola in amofilne citoplazme je diagnostična RSC verjetno končna oblika, ki se ne deli več (Peckham in sod., 1969). Diagnostična RSC je karakteristična celica Hodgkinove bolezni, ki jo najdemo pri vseh tipih, hkrati pa je pogoj za histološko diagnozo. Večina velikih, nenormalnih celic, ki jih najdemo pri Hodgkinovi bolezni, so le nediagnostične variante RSC.

Lakunarna varianta RSC je pomemben kazalec za diagnozo nodularne skleroze. Celice karakterizirajo hiperlobirano solitarno jedro, včasih številna mala jedra ter obilna bleda ali bistra citoplazma z jasno izraženo periferno mejo. Nukleoli so majhni. Najizrazitejšo sliko teh celic najdemo v preparatih, ki so fiksirani v formalinu. V tem primeru je citoplazma retrahirana od jasno vidne celične meje ter skrčena na acidofilni perinuklearni pas. Kadar je tkivo fiksirano v Zenkerjevi raztopini, imajo celice obilno acidofilno drobno granulirano citoplazmo. Število in razporeditev lakunarnih celic v bioptičnih vzorcih močno variirata. Najdemo jih posamič ali v večjih skupinah. Kadar imajo lakunarne celice velike nukleole, lahko sklepamo, da gre za povečano agresivnost procesa.

Reed-Sternbergova velikanka pri limfohistiocitarnem tipu ima veliko, polipolidno jedro, ki se večkrat zliva ali pa se jedra prekrivajo. Jedrni hromatin je droben, nukleoli majhni in neopazni. Pičla citoplazma je blede obarvana. Celice so lahko zelo številne in tvorijo tudi 10—20 odstotkov celične populacije. Ta zvrst RSC je na videz podobna lakunarni celici vendar ima znatno manj citoplazme in večja jedra.

Pleomorfna varianta Reed-Sternbergove celice je klasični sarkomski tip velikanke. RSC je morfološko bizarna, število jeder variira in urejajo se nepravilno. Nukleoli so orjaški. Celice v preparatu dostikrat dominirajo ter se urejajo v agregate ali v prave tumorske nodule.

Prognoza Hodgkinove bolezni je verjetno obratno sorazmerna s številom diagnostičnih RSC. Variante RSC nam rabijo predvsem za klasifikacijo procesa. Diagnostične RSC so redke v limfohistiocitarnem tipu, pogoste pri mešano celičnem tipu ter dominirajo v retikularnem tipu. Število diagnostičnih RSC pri nodularni sklerozi in difuzni fibrozi močno variira.

Kljub izredni pomembnosti RSC za morfološko diagnozo Hodgkinove bolezni pa najdemo povsem podobne celice tudi pri procesih druge geneze — pri drugih malignih limfomih, infekcijski mononukleozii, karcinomu dojke in pljuč, malignem melanomu in rubeoli (Strum in sod., 1970). Za histološko diagnozo Hodgkinove bolezni potrebujemo poleg RSC še druge značilne celične elemente.

Lukesovo klasifikacijo šestih histoloških tipov uporabljamo na Onkološkem inštitutu od leta 1971. Klasifikacija je sprejeta, obenem pa do danes najnatančnejša (Cross in sod., 1968; Keller in sod., 1968; Fechner, 1969; Berard in sod., 1971; Kadin in sod., 1971; Farrer-Brown in sod., 1971; Olweny in sod., 1971; Dorfman, 1971 in drugi).

Kriteriji za diagnozo histoloških tipov Hodgkinove bolezni

Pri opisu se bomo omejili na morfologijo sprememb v bezgavki. Histološka slika ekстранodularnih infiltratov (vranica, kostni mozeg, jetra, pljuča, timus itd.) je podobna.

Za uspešno histološko diagnostiko so najpomembnejši narava in število diagnostičnih RSC, razmerje med variantami RSC in diagnostičnimi RSC, narava in množina fibroze ter odnos med številom limfocitov in drugih celičnih komponent (Lukes, 1971).

Limfohistiocitarni tip, nodularni ali difuzni.

Ustroj bezgavk je pri tej obliki običajno zabrisan. Limfociti in histiociti proliferirajo obenem z LH variantami RSC, nodularno ali difuzno. Razmerje med limfociti

in histiociiti variira, pogosteje pa prevladujejo limfociti. Diagnostične RSC so redke. Ni nekroze ali fibroze. Histiociti so reaktivnega tipa, z izrazito bledo acidofilno citoplazmo in ovalnim jedrom, z drobno razpršenim hromotinom ter z majhnim ali neopaznim nukleolom. Posejani so posamično in v skupinah. Limfociti so majhni, z okroglimi ali zajedenimi jedri in s pičlo citoplazmo. Eozinofilci so redki.

Mešano celični tip. Ortotopna struktura bezgavke zgrineva fokalno ali delno, včasih pa je nodus povsem preustrojen. Stopnja nepravilnega fibroziranja v različnih predelih variira. Kapsula bezgavke in periferni sinus sta običajno nespremenjena. Če je fibroza izrazitejša, je kapsula zadebelena in subkapsularni sinus obliteriran. V različnih razmerjih so zastopani skoraj vsi elementi limforetikularnega sistema. Histiociti in eozinofilci so običajno številni, včasih pa so eozinofilci redki ali jih sploh ni. Tu in tam najdemo fokalne nekroze. Diagnostične RSC so številne. V mešano celični tip štejejo tudi primere, ki jih zaradi nezadostno izraženih karakteristik ne moremo uvrstiti drugam.

Difuzna fibroza. Zaradi razraščanja posebnega tipa nedvolomnega vezivnega tkiva je ustroj bezgavke povsem spremenjen. V prvih fazah procesa sestoji vezivo iz amorfnega, kompaktnega prekolagenega materiala, ki se nalaga v retikulumsko omrežje bezgavke, kasneje pa vezivo hialinizira, retikulumska vlakenca pa se urejajo nepravilno. Celic je vse manj, včasih ostanejo le tu in tam fokusi karakterističnega tkiva. Limfociti izginjajo, diagnostične RSC najdemo običajno težko, včasih pa so v posameznih predelih dokaj številne.

Difuzno fibrozo zasledimo pri naglo napredujočem obolenju z majhnimi bezgavkami in limfocitopenijo. Ta oblika je klasičen morfološki odraz imunološkega defekta pri Hodgkinovi bolezni. Zapoznela hipersenzitivnostna reakcija je običajno ugasla (Kelly in sod., 1960), limfocitne

transformacije s fitohemaglutininom ni (Hirschhorn in sod., 1964).

Retikularni tip. Pri tej obliki Hodgkinove bolezni prevladujejo številne diagnostične RSC. V mnogih primerih zadobijo RSC vse značilnosti sarkomske celice.

Nodularna skleroza. Osnovna kriterija za diagnozo nodularne skleroze sta razvoj brstičev kolagenega veziva in lakunarni tip RSC. Bezgavka je fokalno, delno ali povsem obliterirana. Množina kolagena variira od enega ali več povoskov veziva do difuzno fibrozirane bezgavke. Ovojnica bezgavke je običajno zadebelena, v globino pa brstijo različno široki vezivni pretini. Včasih najdemo skupke lakunarnih RSC v sicer nereaktivno spremenjeni bezgavki samo na kortikomedularni sliki, kolagenoplazije pa še ni (celularna faza). Na nasprotni strani razvojnega spektra je skoraj povsem obliterirana bezgavka, ki jo razdelijo različno široki pasovi v nepravilne večje in manjše nodule. Ortotopnega tkiva ni. Citološka slika močno variira in lahko je podobna vsem drugim tipom. Včasih prevladujejo limfociti, drugič je celična populacija mešana, često pa najdemo le lakunarne celice. Diagnostične RSC so navadno redke.

Šest histoloških tipov originalne Lukebove klasifikacije so na konferenci o Hodgkinovi bolezni septembra 1966 v Ryeu kondenzirali v poenostavljeno, kliniki prirejeno shemo štirih tipov (tabela II).

Limfocitna predomanca kondenzirane klasifikacije zajema nodularni in difuzni limfocitarni tip, limfocitna deplacija pa difuzno fibrozo in retikularni tip. Nodularna skleroza in mešano celični tip sta ostala nespremenjena. Ker je razdelitev nekoliko preohlapna, predvsem pa zaradi tega, ker je proces morfološko izredno kompleksen, klasificiramo Hodgkinovo bolezen primarno po originalni Lukesovi shemi.

Patogeneza Hodgkinove bolezni

Hodgkinova bolezen je morfološko izredno pester proces. Histološki tipi preha-

Tabela II

PRIMERJAVA MORFOLOŠKE IN KONDENZIRANE KLASIFIKACIJE HODGKINOVE BOLEZNI

LUKES in sod., 1966	KONFERENCA v REYU, 1966
LIMFOHISTIOCITARNI TIP, NODULARNI ALI DIFUZNI	LIMFOCITNA PREDOMINANCA
NODULARNA SKLEROZA	NODULARNA SKLEROZA
MEŠANO CELIČNI TIP	MEŠANO CELIČNI TIP
DIFUZNA FIBROZA	LIMFOCITNA DEPLECIJA
RETIKULARNI TIP	

Tabela III

PRIMERJAVA EVOLUCIJSKIH FAZ OBEH OBLIK HODGKINOVE BOLEZNI

KLASIČNA OBLIKA	LIMFOHISTIOCITARNI TIP NODULARNI	→	LIMFOHISTIOCITARNI TIP DIFUZNI	→	MEŠANO CELIČNI TIP	↗ ↘	DIFUZNA FIBROZA RETIKULARNI TIP
NODULARNA SKLEROZA	CELULARNA FAZA	→	DEFINITIVNA NODULARNA SKLEROZA	↗ ↘	TOTALNA SKLEROZA PREDOMINANCA LAKUNARNIH CELIC		

jajo drug v drugega. Ker pa prehodi niso ostri, se tipi med sabo prekrivajo.

Ker je vsak od naštetih morfoloških tipov variabilen in more spominjati na enega ali več drugih, teže spoznamo razvoj patološkega procesa.

Primerjava histološke slike s kliničnim potekom obolenja opravičuje delitev Hodg-

kinove bolezni na dve morfološki obliki — na klasično obliko Hodgkinove bolezni in na nodularno sklerozo. Obe morfološki obliki sta sicer vsaka zase progredientni ter se spreminjata, vendar pa povsem ločeni in nikoli ne preideta druga v drugo (tabela III).

Klasična oblika Hodgkinove bolezni se začne kot limfohistiocitarni tip nodularne ali difuzne oblike. Progredira v mešano celični tip ter preide končno v difuzno fibrozo ali retikularni tip. Pri nodularni sklerozi potekajo prehodi paralelno kot pri klasični obliki — od prevladovanja limfocitov v celularni fazi prek razvite nodularne skleroze z mešano celično sliko v končno, totalno sklerozo ali v izrazito proliferacijo velikank lakunarnega tipa pri hkratnem postopnem izginevanju limfocitov.

Pri obeh oblikah Hodgkinove bolezni so še številna nerešena vprašanja. Mednje sodi predvsem dolžina časovnih intervalov posameznih faz in vmesnih prehodov.

Odnos med histološkimi tipi, kliničnim stadijem in preživetjem

Lukes je s sodelavci ugotovil, da najdemo limfohistiocitarni tip Hodgkinove bolezni nodularne ali difuzne oblike predvsem v stadiju I, doba preživetja pa je v teh primerih dolga (nodularni 16 let, difuzni 9,5 let). Limfocitna deplecija se pojavlja predvsem v stadijih II in III, doba preživetja je kratka ter variira od 0,4 do 3,2 let. Nodularno sklerozo zasledimo razporejeno približno enakomerno med vse stadije. Prognostično je pomembna predvsem v stadiju I, kjer je poprečno preživetje 11 let. Tudi mešano celični tip najdemo enakomerno distribuiran med vse stadije, vendar je preživetje v stadiju I bistveno krajše kot sicer, tako da predstavlja verjetno vmesno histološko stopnjo spreminjajoče se narave bolezni.

Glede na gornje podatke lahko razdelimo Hodgkinovo bolezen klinično na tri oblike. Mirujoča oblika Hodgkinove bolezni se manifestira histološko z limfohistiocitarnimi tipi ali nodularno sklerozo, klinično s stadijem I, doba preživetja pa je dolga.

Napredujoča oblika bolezni se kaže histološko z mešano celičnim tipom, difuzno fibrozo ali retikularnim tipom, pri kliničnem stadiju II oziroma III ter z znaki si-

stemskega razsoja, poprečna dobra preživetja pa je kratka.

Vmesno oziroma spreminjajočo se obliko bolezni zasledimo pri stadijih II in III brez sistemskih znakov pri mešano celičnem tipu ali pri nodularni sklerozi.

Nodularna skleroza kot podzvrst Hodgkinove bolezni je lokalizirana predvsem na mediastinum, na spodnje cervikalne, skalenske in aksilarne bezgavke. Kadar se proces širi iz mediastinuma, jo najdemo tudi v retroperitonealnih bezgavkah. Nodularna skleroza se širi verjetno kontinuirano ter počasneje kot klasična oblika. Prognostično je važna predvsem zato, ker je proces običajno lokaliziran, ker reagira relativno dobro na zdravljenje in ima že primarno daljše preživetje. Nodularna skleroza je predvsem v zgodnjih desetletjih pogostejša pri ženskah, zato je daljša doba preživetja žensk v primerjavi z moškimi bolniki laže razumljiva.

Način širjenja Hodgkinove bolezni še ni pojasnjen. Proces verjetno napreduje iz bezgavke v sosednjo bezgavko kontinuirano ali pa se širi na bezgavke drugih področij. Običajno napreduje kontinuirano nodularna skleroza, diskontinuirano pa mešano celični tip, difuzna fibroza in retikularni tip, ker navadno obidejo mediastinum. Kontinuirano širjenje nodularne skleroze je pomembno tudi prognostično. V nasprotju z drugimi histološkimi tipi regionarno zajetje enega dela pljuč ali solitarna kostna lokalizacija pri nodularni sklerozi še ne pomenita prognostično slabega znaka.

Za natančnejše ugotavljanje razširjenosti obolenja uporabljajo dokaj številni avtorji laparatomijo s histološkim študijem vranice. Pri tem so ugotovili, da je infiltracija liena izredno pomembna za širjenje Hodgkinove bolezni in za prognozo. Patološki proces se širi verjetno iz peri-aortnih bezgavk v hilusne bezgavke vranice, od tod pa v vranico in jetra. Kadar najdemo v ekstirpirani vranici noduse tuje-rodnega tkiva, lahko upravičeno sklepamo, da gre za infiltracijo v jetrih.

V zadnjem času opisujejo mnogi avtorji vensko invazijo patološkega tkiva kot pomemben morfološki znak, ki naj prispeva k natančnejši spoznavi faze patološkega procesa. Vensko invazijo najdemo povprečno v 20 % (Strum, 1971, a, b); pri limfocitni deplaciji opažajo vaskularno invazijo celo v 50 % vseh primerov (Rappaport, 1971, a, b). Za dokaz vaskularne invazije v bezgavki ali v drugih organih uporabljamo barvanje na elastiko, ki nam v preuštrenem tkivu jasneje prikaže sicer slabo vidne žilne stene. Tujerodno tkivo mora penetrirati vaskularni endotelij ter vsebovati karakteristične RSC ali vsaj atipične histiocite. Za diagnozo vaskularne invazije ne zadošča infiltracija medije in intime brez penetracije endotelija ali posamezne proste neoplastične celice v žilni svetlini.

Večina bolnikov z vaskularno invazijo je v stadiju III ali IV, doba preživetja je kratka. Vaskularna invazija potrjuje koncept, po katerem je Hodgkinova bolezen maligno obolenje, obenem pa razloži infiltracijo ekstranodalnih tkiv in organov. Če dokažemo vaskularno invazijo, moramo z upravičenostjo sklepati na razširitev patološkega procesa in s tem na slabšo prognozo tudi pri sicer ugodnejšem histološkem tipu.

Sklep

Kljub očitnemu napredku v interpretaciji morfoloških sprememb, ostaja Hodgkinova bolezen med najmanj pojasnjenimi obolenji limforetikularnega sistema. Ob pestrih histoloških manifestacijah zato kljub primernemu bioptičnemu materialu včasih le s težavo ločimo Hodgkinovo bolezen od vnetnih procesov ali pa vnetje napačno ocenimo kot Hodgkinovo bolezen. Včasih patolog iz poslanega materiala ne more potrditi diagnoze, ki jo podpirajo vsi klinični znaki. Vzrok tiči navadno v pičlem bioptičnem materialu ali v redkih RSC. V takih primerih, ko histološka slika ne

more niti potrditi niti izključiti diagnoze, je možna le skupna odločitev klinike, radio-terapevta in patologa (Rappaport, 1966).

Literatura

1. Berard, C. W. et al.: Hodgkin's Disease. The Relationship of Histopathologic Subtype to Clinical Stage of Hodgkin's Disease at Diagnosis. *Cancer Res* 31, 1776, 1971.
2. Berman, L.: Malignant Lymphomas. Their Classification and Relation to Leukemia. *Blood* 8, 195, 1953.
3. Cross, R. M.: A Clinicopathological Study of Nodular Sclerosing Hodgkin's Disease. *J Clin Pathol* 21, 303, 1968.
4. Cross, R. M.: Hodgkin's Disease: Histological Classification and Diagnosis. *J Clin Pathol* 22, 165, 1969.
5. Dortman- R. F.: Formal Discussion of Robert J. Lukes' Paper, »Criteria for Involvement of Lymph Node, Bone Marrow, Spleen, and Liver in Hodgkin's Disease«. *Cancer Res* 31, 1768, 1971.
6. Farrer-Brown, G. et al.: The Pathological Findings Following Laparotomy in Hodgkin's Disease. *Br J Cancer* 25, 449, 1971.
7. Fechner, R. F.: Hodgkin's Disease of the Thymus. *Cancer* 23, 16, 1969.
8. Gall, E. A., T. B. Mallory: Malignant Lymphoma. *Am J Pathol* 18, 381, 1942.
9. Harrison, C. V.: Benign Hodgkin's Disease (Hodgkin's Paragranuloma). *J Pathol Bacteriol* 513, 1952.
10. Harrison, C. V.: Disease of Lymphoid Tissue. V; Recent Advances in Pathology. Churchill, London 1960, 35.
11. Herbut, P. A., F. R. Miller, L. A. Erf: The Relation of Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma and Reticulum Cell Sarcoma. *Am J Pathol* 21, 233, 1945.
12. Hirschhorn, K., R. R. Schreiber, L. E. Siltzbach: Invitro Studies of Lymphocytes from Patients with Sarcoidosis and Lymphoproliferative Disease. *Lancet* 2, 842, 1964.
13. Jackson, H., Jr., F. Parker: Hodgkin's Disease — II Pathology. *Surg Gynecol Obstet* 231, 35, 1944.
14. Kadin, M. E., E. Glatstein, R. F. Dorfman: Clinicopathologic Studies of 117 Untreated Patients Subjected to Laparotomy for the Staging of Hodgkin's Disease. *Cancer* 27, 1277, 1971.
15. Keller, A. R. et al.: Correlation of Histopathology with Other Prognostic Indicators in Hodgkin's Disease. *Cancer* 22, 487, 1968.
16. Kelly, W. D. et al.: An Investigation of Hodgkin's Disease with Respect to the Pro-

blem of Homotransplantation. *Ann N Y Acad Sci* 87, 187, 1960.

17. Lukes, J. R., J. J. Butler, E. B. Hicks: Natural History of Hodgkin's Disease as Related to its Pathologic Picture. *Cancer* 19, 317, 1966.

18. Lukes, R. J.: Criteria for Involvement of Lymph Node, Bone Marrow, Spleen, and Liver in Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 31, 1755, 1971.

19. Lumb, G.: *Tumours of Lymphoid Tissue*. Edinburgh, Livingstone 1954.

20. Olweny, C. L. M., et al.: Adult Hodgkin's Disease in Uganda. *Cancer* 27, 1295, 1971.

21. Peckham, M. J., E. H. Cooper: Proliferation Characteristics of the Various Cells in Hodgkin's Disease. *Cancer* 24, 135, 1969.

22. Rappaport, H.: Discussion on: The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 26, 1082, 1966.

23. Rappaport, H., S. B. Strum: Vascular Invasion in Hodgkin's Disease: Its Incidence

and Relationship to the Spread of the Disease. *Cancer* 25, 1304, 1970.

24. Rappaport, H. et al.: Clinical and Biological Significance of Vascular Invasion in Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 31, 1794, 1971.

25. Strum, S. B., J. K. Park, H. Rappaport: Observation of Cells Resembling Sternberg-Reed Cells in Conditions Other than Hodgkin's Disease. *Cancer* 26, 176, 1970.

26. Strum, S. B. et al.: Further Observations on the Biologic Significance of Vascular Invasion in Hodgkin's Disease. *Cancer* 27, 1, 1971.

27. Strum, S. B., L. W. Allen, H. Rappaport: Vascular Invasion in Hodgkin's Disease: Its Relationship to the Involvement of the Spleen and Other Extranodal Sites. *Cancer* 28, 1329, 1971.

28. Thomson, A. D.: Thymic Origin of Hodgkin's Disease. *Br J Cancer* 9, 37, 1955.

29. Willis, R. A.: *Pathology of Tumours*, 3. ed Butterworth, London 1960, 764.

IMUNOLOŠKI POJAVI PRI LIMFOGRANULOMU (Mb. HODGKIN)

Plesničar, S.

Povzetek: Krajši pregled podaja osnove funkcije limfnega sistema in v zvezi s tem vlogo T- in B-limfocitov. Nadalje prikazuje nekatera stanja, pri katerih defekt kraka T-limfocitov ali B-limfocitov pripelje do določenih bolezenskih stanj, na primer pri defektnem razvoju T-limfocitov opisujejo Di Georgejev sindrom, pri okvarjeni vlogi B-limfocitov pa sindrom agamaglobulinemije. Na podlagi funkcije in patologije imunskega sistema so povzeta današnja gledanja, s katerimi lahko sklepamo, da so pri limfogranulomu v ospredju imunološki defekti, ki so vezani na funkcijo T-limfocita, medtem ko so pri kronični limfatični levkemiji v ospredju defekti, vezani na anomalije funkcije B-limfocitov. Kljub temu, da je ta podoba še močno pomanjkljiva, vendarle daje pobudo za nadaljnja raziskovanja na tem področju.

UDK 616-006.442-097

Gesla: Mb. Hodgkin, imunologija, imunološki defekti.

Pogosto opažana občutljivost pacientov z limfogranulomatozo nasproti virusnim in bakterijskim infekcijam je klasičen pojav, tako da je že Eving zapisal, da TB spremlja limfogranulom kot senca. Toda šele v zadnjih dveh desetletjih so ugotovili, da so pacienti z limfogranulomom imunsko deficitni, predvsem ko gre za celično imunost (Aisenberg, 1962). Ti pacienti ne samo, da so na tuberkulin negativni, temveč tudi ne reagirajo proti drugim virusnim ali bakterijskim antigenom (Dubin, 1947) kot tudi ne proti nekaterim kemičnim haptenom, npr. dinitroklorobenzen (Epstein, 1959). Nadalje je znano, da pacienti z limfogranulomom kasneje zavrnejo kožni prisadek (Kelly et al., 1960); pri limfopeniji se zmanjša sposobnost transformacije limfocitov s fitohemaglutininom. V nasprotju s tem je humoralna imunost povsem ohranjena, tako da so ti pacienti sposobni tvoriti imunoglo-

buline po aplikaciji antigena. Te spremembe so odvisne od faze pacientovega obolenja (tabela št. 1). V zgodnji fazi so celične reakcije slabše izražene, transformacija limfocitov je zavrneta, pri njih ugotavljajo limfopenijo ter zavrneta zmožnost senzibilizacije na dinitroklorobenzen, medtem ko je sinteza protiteles še vedno v normalnih mejah. V kasnih stadijih, tj. v III. in IV. stadiju, je izrazito okvarjen tudi proces sinteze protiteles. Virusne in bakterijske infekcije so pogostne, kar pripelje neredko do smrti pacienta (Amiel & Schneider, 1971).

Smiselna razlaga teh pojavov je bila mogoča potem, ko so bili razloženi temeljni problemi anatomije in fiziologije imunskega sistema. Osnovna karakteristika imunskega sistema je v tem, da je nosilec vseh pomembnejših reakcij mali limfocit, ki ga najdemo v periferni krvi, v limfnih organih, v timusu, vranici in v Peyerjevih

Tabela št. 1
 PROGRESIVNOST IMUNOLOŠKE NEODZIVNOSTI CELIČNEGA IN HUMORALNEGA TIPA
 PRI NAPREDOVANJU MALIGNIH LIMFOMOV IN PRI Mb. HODGKIN

LIMFOMI	MB. HODGKIN
Hipogamaglobulinemija	Zavrta zakasnela preobčutljivost (Pozitivna v remisijah)
Zmanjšana transformacija	Zavrta senzibilizacija na DNCB
	Zmanjšana transformacija limfocitov
	Zmanjšano število perifernih limfocitov
	Anergija (Omejen herpes zoster)
	Normalen odziv na reimunizacijo (anamnestični odziv)
	Infekcije: tuberkuloza, diseminiran herpes zoster
Občasno: zmanjšana zakasnela preobčutljivost	Zakasnela zavrnitev kožnega presadka
Občasno: anergija	Izrazito okvarjena sinteza protiteles
Infekcije: bakterialne in gljivične	Hipogamaglobulinemija (Izrazita hipo-IgM)
Exitus	Infekcije: tudi bakterialne Exitus

ZGODNJA
FAZA

↓
KASNA
FAZA

polojih tankega črevesja. Ta mali limfocit se funkcionalno deli na dve morfološko popolnoma identični podskupini, tj. v T limfocit ali limfocit, ki izhaja iz timusa, in B limfocit, celico, ki ima svoje poreklo v bursa fabriciji, tj. organu ki ga pri ptičih najdemo v bližini kloake, za katerega pa še ne poznamo ekvivalenta pri človeku (Metcalf in Moore, 1971).

T limfocit je zrela celica z relativno dolgim intermitotičnim intervalom ter populira interfolikularni korteks limfatičnih bezgavk in periarterialni predel vranice. B limfocit je kratkoživa celica in edino kar zagotovo poznamo, je njegova sposobnost sinteze in izločanja protiteles, pojav, ki ne velja za T limfocite. B limfocit se nahaja predvsem v germinalnih centrih limfnih bezgavk; le-ti anatomsko refleksirajo proces kontinuirane imunološke reakcije nasproti antigenskim stimulom (Burnet, 1970).

Vprašanje je, koliko tega znanja, ki je tako lepo dokumentirano na eksperimentalnih živalih, lahko prenesemo na človeka. Vse kaže, da so T in B limfociti prisotni tudi pri človeku, da pa je kooperacija T in B limfocitov pri človeku veliko intenzivnejša kot pri živalih, tako da v odzivnostnem procesu po aplikaciji antigena sodelujejo tako T kot B limfociti. Z eno besedo, priča smo pojavu celične imunosti in pa tvorbe imunoglobulinov (Davies & Carter, 1972). Pri tem en učinek lahko prevladuje nad drugim, ni pa izključeno, da je v danih okoliščinah eden izmed učinkov organizmu v korist, medtem ko mu drugi škoduje. To se je najbolje pokazalo z ugotovitvijo funkcije blokirajočih protiteles, ki pospešujejo rast malignih tumorjev (Hellström & Hellström, 1971).

Prirojeni imunski defekti pri otrocih so naravni eksperiment, ki potrjuje funkcijo in prisotnost T in B limfocitov pri človeku (Gatti & Good, 1970). Pri prirojeni hipogamaglobulinemiji Brutonovega tipa, ki je vezana na spol, je koncentracija imunoglobulinov IgG, IgA in IgM manjša; ti pa-

cienti so zato občutljivi za bakterijske infekcije. V nasprotju s tem pa sistem celične imunosti ni prizadet, zaradi česar so ti pacienti odporni proti virusom in glivičnim infekcijam. Prav tako so pri njih reakcije zapoznele preobčutljivosti povsem normalne. V nasprotju s tem pa poznamo tako imenovani di-Georgijev sindrom aplazije timusa. Pri teh pacientih je koncentracija imunoglobulinov normalna, zato normalno reagirajo na bakterijske infekcije, medtem ko so vse reakcije, vezane na celično imunost, zavrte. Pacienti so občutljivi na virusne infekcije. Pri njih senzibilizacija na dinitroklorbenzen ne uspe, zavrnitev kožnega presadka je zakasnela in transformacija limfocitov je zavrta (Good in Finstad, 1968).

V luči teh dogajanj si razlagamo tudi patogenezo malignomov limfnega sistema in v zvezi s tem patogenezo Hodgkinove bolezni (tabela št. 2). Pri limfogranulomu igra centralno vlogo limfocit, kar izhaja iz spoznanja sodobne histološke klasifikacije. Ta poudarja pomembnost prisotnosti limfocitov oziroma osiromašenost prizadetega limfnega sistema glede na prognozo obolenja (Keller in sod., 1968). Interpretacije so različne, ena izmed zanimivih je mogoče tista, ki pravi, da morfološke spremembe pri limfogranulomatozi spominja na nekontrolirano maligno perpetuirajočo se reakcijo zapoznele preobčutljivosti, ki se med drugim kaže tudi s simptomi, kot so anemija, temperatura in kaheksija (Miller, 1968). Če upoštevamo to, kar smo spočetka našli v zvezi z odpornostjo pacientov proti nekaterim infektom, potem ni težko spoznati, da gre pri limfogranulomu verjetno za maligno alteracijo celičnega kraka imunskega sistema, to je populacije T limfocitov (Davies in Carter, 1972).

Kožna alergija je dober indikator stanja pacientov. V zgodnjih stadijih z lokalizirano boleznijo in normalnim številom limfocitov so kožne reakcije že negativne, vendar z večanjem koncentracije ali količine antigena še vedno lahko izzovemo

Tabela št. 2
 FIZIOLOŠKA STANJA LIMFOCITA, MOTNJE, KI SO POSLEDICA PRIROJENIH MAL-
 FORMACIJ IN OBLIKE MALIGNNE ALTERACIJE RAZLIČNIH TIPOV LIMFOCITOV

LIMFORETIKULARNI SISTEM		
Fiziologija	Kongenitalne malformacije	Maligna alteracija
<p>A. Matična celica (Kostni mozeg)</p> <p>B. Nekompeten limfocit</p> <p>C. Kompeten (Timusni) T-limfocit</p> <p>D. Kompeten (Burza ekv.) B. limfocit</p> <p>E. Plazmatka</p>	<p>A. Retikularna disgenezija</p> <p>B. Limfopenična agamaglobulinemija (Swiss type)</p> <p>C. Di Georgejev sindrom</p> <p>D. Agamaglobulinemija (Bruttonov tip)</p>	<p>B. Kronična limfatična levkemija</p> <p>C. Mb. Hodgkin (Lymphogranuloma)</p> <p>E. Multipli mielom</p>

kožno reakcijo, kar pomeni, da smo pričale supresiji kožne alergije. Transformacija limfocitov s fitohemaglutininom je prav tako izzvana pri lokaliziranem limfogranulomu (Jackson in sod., 1970). S širjenjem bolezni nastopi supresija transformacije, vendar se to stanje zopet popravi v remisiji. Te ugotovitve govore v prid temu, da gre pri limfogranulomu zgodnje okvare predvsem na račun celične imunosti. Spremembe humoralnih protiteles so manj značilne in se pokažejo šele zelo pozno (Goldman in Hobbs, 1965).

Kot zrcalna slika Hodgkinove bolezni so imunski defekti, ki jih opazimo pri kronični limfatični levkemiji. Pri tem malignomu gre največji delež imunskega defekta na rovaš celičnega sistema s funkcijo sinteze protiteles. Celotna količina gama globulinov je majhna, kar je posebno očitno v poznih stadijih bolezni. Čas, ki je potreben za indukcijo IgM sinteze, je podaljšan tako, da je običajna sekvenca od IgM do IgG prav tako podaljšana (Cone in Uhr, 1964). Pri teh pacientih opazimo večjo incidenco nekaterih avtoimunih bolezni, kot so avtoimuna hemolitična anemija, trombocitopenična na purpura in sistemski lupus eritematosus. Transformacija limfocitov periferne krvi ni izzivna, ker je večina limfocitov periferne krvi levkemičnega tipa, medtem ko je transformacija limfocitov iz duktus toracikusa popolnoma normalna. Iz tega sledi, da imunski defekt pri kronični limfatični levkemiji prizadene predvsem humoralni aspekt imunskega odziva ter da je kronična limfatična levkemija po vsej verjetnosti maligna alteracija timusno neodvisnih B limfocitov (Davies & Carter, 1972).

Čeprav imunoloških sprememb pri kronični limfatični levkemiji in pri Hodgkinovi bolezni danes še ne moremo zadovoljivo razložiti, se nekatere splošne karakteristike vendarle kristalizirajo:

Pri limfogranulomu se imunološki defekti pojavijo razmeroma zgodaj in je prizadet predvsem tisti del imunskega

sistema, ki je vezan na funkcijo T limfocitov. Pri kronični limfatični levkemiji pa se imunski defekti pojavijo kasneje. Pri tej bolezni so abnormalnosti humoralne imunosti tiste, ki karakterizirajo bolezensko sliko. Imunski defekti limfogranuloma in kronične limfatične levkemije so na neki način komplementarni, toda pri tem ne smemo pozabiti, da se bodisi pri eni, bodisi pri drugi bolezni pojavijo defekti, ki niso značilni za tisto zvrst limfocitov, za katere menimo, da je maligno alterirala. To nas vodi v domnevo, da vendarle obstaja določena kooperacija med T in B limfociti, ki je posledično in kasneje prav tako okvarjena. Kljub vsemu pa nam ta shema pušča odprta še mnoga vprašanja, med njimi npr. vprašanje, ali je perzistenca in napredovanje tako limfogranuloma kot kronične limfatične levkemije posledica prisotnosti nekega antigena, npr. virusa, ali pa morda pojava prepovedanih klonusov B oziroma T celic. Drugo vprašanje je v tem, ali ni morda okvarjena povratna zveza, ki zavira razraščanje limfnega sistema?

Za sklep lahko rečemo, da je kljub pomanjkljivostim, ki jih ima podana slika, mogoče trditi, da bodo tudi nadaljnja spoznanja vendarle slonela na tem osnovnem anatomske in funkcionalnem sistemu, ki ga tvorijo T in B limfociti. Pričakovati je torej, da nam bo v bodočnosti raziskovalno delo v imunokancerologiji dalo več temeljitejših odkritij ter razlag za patogenezo teh pojavov pri maligni alteraciji limfnega sistema.

Literatura

1. Aisenberg, A. C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. *J Clin Invest*, 41, 1964, 1962.
2. Amiel, J. L., M. Schneider: Etudes immunologiques dans la maladie de Hodgkin. *Bull Cancer*, 58, 9, 1971.
3. Burnet, M.: *Cellular Immunology*. Melbourne University Press, Melbourne 1970.
4. Cone, L. J., W. Uhr: Immunological deficiency disorders associated with chronic

lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. *J. Clin Invest* 43, 2241, 1964.

5. Davies, A. J. S., R. L. Carter: System of lymphocytes in mouse and man: An interim appraisal. V: Contemporary Topics in Immunology. Plenum Press, New York-London, 1972.

6. Dubin, I. N.: The poverty of the immunological mechanism in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 27, 898, 1947.

7. Epstein, W. L., A. M. Kligman: Some factors affecting the reaction of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 33, 231, 1959.

8. Gatti, R. A., R. A. Good: The immunological deficiency diseases. *Med Clin North Am* 54, 28, 1970.

9. Goldman, J. M., J. R. Hobbs: The immunoglobulins in Hodgkin's disease. *Immunology* 18, 201, 1965.

10. Good, R. A., J. Findstad: The association of lymphoid malignancy and immunolo-

gical function. V: Proceedings of the international conference on leukemia-lymphoma. Lea & Febiger, Philadelphia 1968.

11. Hellström, I., K. E. Hellström: Cellular immunity and blocking antibodies to tumors. *J Reticuloendothel Soc* 10, 131, 1971.

12. Jackson, S. M., J. V. Garrett, A. W. Crais: Lymphocyte transformation changes during clinical course of Hodgkin's disease. *Cancer* 25, 843, 1970.

13. Keller, A. R. et al.: Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 22, 487, 1968.

14. Kelly, W. D. et al.: An investigation of Hodgkin's disease with respect to the problem of homotransplantation. *Ann NY Acad Sci* 87, 187, 1960.

15. Metcalf, D., M. A. S. Moore: Haemopoietic cells. Horth-Holland, Amsterdam 1971.

16. Miller, D. G.: The immunological capability of patients with lymphoma. *Cancer Res* 28, 1441, 1968.

IRADIACIJA IN HODGKINOVA BOLEZEN

Habič M.

Povzetek: V zadnjem času postaja radioterapija Hodgkinove bolezni uspešnejša, toda tudi bolj »agresivna«. Nove obsevalne tehnike »Mantle field« in »Obrnjeni Y« so potencialno skrajno nevarne in zato sodijo le v roke izkršene radioterapevtske skupine.

UDK 616-006-442-085.849

Gesla: Mb. Hodgkin, radioterapija, tehnika obsevanja.

Mnenje, da je Hodgkinova bolezen neozdravljiva in usodna, ki je do nedavnega splošno veljalo, se je kazalo tudi v opalativnem radioterapevtskem pristopu. Verjetno je bil edina izjema René Gilbert, ki je leta 1920 pričel z vidika, da gre pri Hodgkinovi bolezni za unicentrično neoplazmatično bolezen, zdraviti bolnike z velikimi tumorskimi dozami, ki so bile glede na zmogljivost aparatov tistega časa, res radikalne. Žal, utrjene splošne klasifikacije kot tudi koncepta prospektivne študije v tem času še ni bilo in zato tudi ni bilo težko dobrih rezultatov novega terapevtskega pristopa pripisati izbiri primerov (Kaplan 1971).

V začetku šestdesetih let so se pojavili različni vzroki, ki so pospešili intenzivne raziskave, katerih namen naj bi bil izboljšanje metod radioterapije Hodgkinove bolezni:

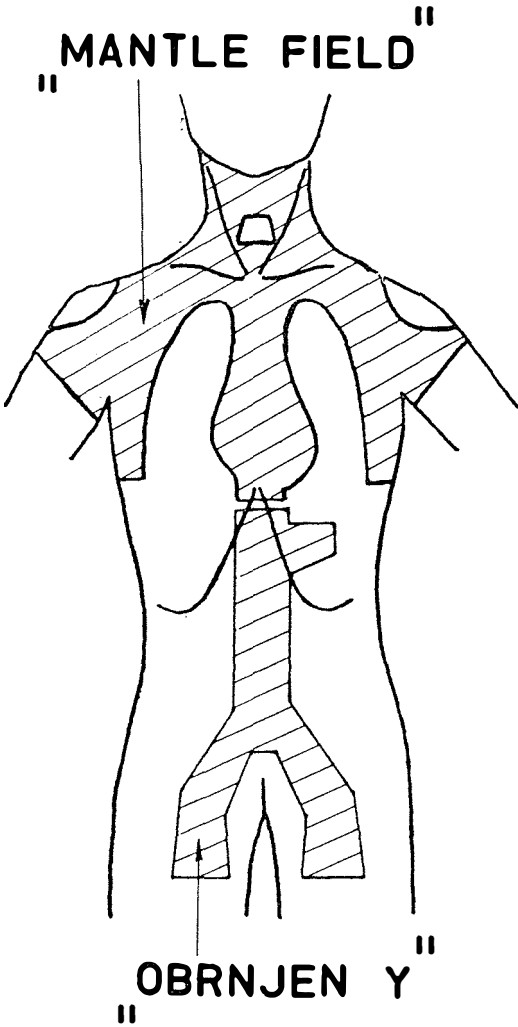
1. Optimistična poročila o podaljšanju preživetja brez bolezenskih znakov pri bolnikih, zdravljenih bolj agresivno.

2. Pojavili so se klinično dostopni teleterapevtski aparati, ki zmorejo večje energije: telekobalt, linearni pospeševalnik, betatron.

Obsevalni aparati z veliko energetsko zmogljivostjo so pripomogli k razvoju boljših, vendar bolj zapletenih obsevalnih tehnik. Leta 1962 se prvič pojavi tako imenovana tehnika »mantle field« in tehnika obrnjenega Y (Kaplan, 1962).

Na sliki vidimo skicirani obe navedeni tehniki. Šrafirana območja so tista, ki jih nameravamo obsevati.

Proces nad diafragmo obsevamo s tehniko »mantle field«. V obsevano področje sodi področje vratu, infra- in supraklavikularno področje, področje aksile, mediastinuma in včasih tudi pljučnih hilusov.



Skica obsevanja pri Mb. Hodgkin s tehniko »mantle field« in tehniko obrnjenega Y.

Proces pod diafragmo pa tretiramo s tehniko obrnjenega Y, kjer v obsevano polje zajamemo paraortalno področje, področje vranice, iliakalno in ingvinalno področje. Obe opisani obsevalni tehniki v raznih izpopolnjenih inačicah uporabljajo tudi še danes (Johnson in sod., 1970, Kaplan 1966, Molander 1970, Peters 1966, Swan-Taper in sod., 1971).

Čeprav je v radioterapiji Hodgkinove bolezni tudi še sedaj precej nejasnosti, so intenzivne raziskave zadnjih let in številne

prospektivne študije pripeljale do naslednjih sklepov:

1. Radioterapija je primarna vrsta kurativne terapije pri Hodgkinovi bolezni.

2. Obsevati moramo s tumoricidnimi dozami tako na prizadetih kot na klinično neprizadetih območjih. Izkazalo se je, da je pojav recidiv v obsevanem območju obratno sorazmeren z dozo in postane zane-marljiv pri obsevanju z dozo 4000 do 4400 rad v 4 do 6 tednih. To območje doze danes velja za optimalno tumoricidno dozo,

še posebno, ker jo normalno tkivo v glavnem dobro prenaša. Hude kožne reakcije, ki so jih povzročali kilovoltni aparati, so izginile pri obsevanju z megavoltnimi žarki pri vseh bolnikih, kjer hočemo Hodgkinovo bolezen ozdraviti.

3. Obsevati moramo z minimalnim številom velikih polj, ki so pazljivo subjektivno prilagojena in postavljena tako, da pokrijejo vsa glavna limfna področja. Vsaka stična linija med dvema obsevanima poljema pomeni resno potencialno nevarnost, da pri prekrivanju polj preveč doziramo in tako močno povečamo verjetnost poškodbe normalnega tkiva ali pa, da pustimo preveliko špranjo med obema poljema, ki je premalo dozirana, in tako povečamo verjetnost, da doza na nekem mestu ni tumoricidna.

4. Obsevati moramo z žarki X in žarki gama, ki jih proizvajajo teleterapevtski aparati vseh energij, kot so npr. linearni pospeševalniki, betatroni ali telekobaltni aparati. Kilovoltni rentgenski aparati pri kurativni radioterapiji Hodgkinove bolezni dandanes ne pridejo več v poštev.

Uporaba obeh opisanih obsevalnih tehnik pa je zapletena, skrajno nevarna in jo lahko uporablja le izkušena radioterapevtska skupina. Izračun doze v obsevanem območju je dokaj težak in nujno zahteva tesno sodelovanje radioterapevta in radiofizika. Napaka v dozi, ki nastane zaradi nepoznavanja obnašanja žarkov v velikih, nepravilno oblikovanih poljih, je lahko tolikšna, da bi utegnili imeti usodne posledice (Kaplan 1971).

Oglejmo si še, kakšne klinične komplikacije lahko pričakujemo pri pravilni uporabi tehnike »mantle field« in tehnike obrnjenega Y:

— Sprememba v krvni sliki zelo redko zahteva prekinitev obsevanja.

— Radiacijski pnevmonitis se pojavlja v približno petih do šestih odstotkih pri bolnikih, ki jih obsevamo s tehniko »mantle field« in je odstotek signifikantno večji pri onih, kjer obsevamo obe strani

pljuč, če imamo opraviti tudi s hilarno limfadenopatijo.

— Radiacijske karditise, ki so lahko usodni, zmanjšamo z zaščito srčne silhuete po približno 3000 radih. Avtorji poročajo, da lahko pričakujemo približno 5 % lahkih radiacijskih karditisov pri obsevanju s tehniko »mantle field«.

— Od vseh nevroloških komplikacij opažamo le Lhermittov sindrom. Opažamo ga v približno 15 % primerov in dejansko vedno po nekaj mesecih spontano izgine in ne pusti nobenih posledic.

— Transverzalni mielitis se javlja v 0,15 % primerih in gre v glavnem na račun napak v tehniki, posebno pa na račun neadekvatne špranje med poljem »mantle field« in poljem obrnjenega Y, kar kaže na pomembnost natančnega določanja razmika med obema poljema.

Reakcije pa so mile in začasne samo, če pravilno uporabljamo opisane obsevalne tehnike. Zato je prav, da ponovno poudarimo, da sodi radioterapija Hodgkinove bolezni zaradi njene kompliciranosti v roke izkušenega terapevtskega teama.

Literatura

1. Johnson, R. E. et al.: Preliminary Experience with Total Nodal Irradiation in Hodgkin's Disease. *Radiology* 96, 603, 1970.
2. Kaplan, H. S.: Hodgkin's Disease. *Curr Probl Radiol* 1, 3, 1971.
3. Kaplan, H. S.: The Radical Radiotherapy of Regionally Localized Hodgkin's Disease. *Radiology* 78, 553, 1962.
4. Kaplan, H. S.: Evidence for a Tumoricidal Dose Level in the Radiotherapy of Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 26, 1221, 1966.
5. Molander, D. W.: Hodgkin's Disease: New Concepts in Treatment. *Boletín de Oncología /Brasil/* 60, 34, 1970.
6. Peters, M. V.: Prophylactic Treatment of Adjacent Areas in Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 26, 1232, 1966.
7. Swan, Tapper, G., T. Landberg: Mantle Field Treatment of Hodgkin's Disease with Cobalt⁶⁰. *Acta Radiol /Ther/* 10, 233, 1971.

ENDOXXAN

**ampule
dražeje**

Citostatik značajnog djelovanja na malignome sa diseminacijama, hronične limfatične i mijeloidne leukemije, limfogranulomatozu, limfosarkom i druge retikuloze. Posebno efektivna terapija velikim dozama u preoperativnom i postoperativnom tretmanu oboljelih od malignoma.

Djeluje i kao imunosupresivno sredstvo, te se primjenjuje u liječenju reumatoidnog artrita i drugih sličnih oboljenja.

HONVAN

**ampule
dražeje**

Citostatik specifičan za liječenje carcinoma i adenoma prostate.

Proizvodi — »BOSNALIJEK« — Sarajevo

ZDRAVLJENJE HODGKINOVE BOLEZNI S CITOSTATIKI

Šumi-Križnik Tatjana

Povzetek: Zdravljenje Hodgkinove bolezni s citostatiki je indicirano kot samostojna in prva terapija le v stadijih III. B in IV. A in B. Kot dodatna terapija sevanju pa je indicirano v stadijih II. B, III. B in IV. A in B. Le izjemoma je indicirano zdravljenje s citostatiki v stadijih I. A do III. A, če je potreben hiter efekt, npr. pri synd romu venae cavae supp., kjer ga kombiniramo z radioterapijo.

Od leta 1946 so v rabi različni citostatiki, ki so jih sprva uporabljali posamič, zadnjih deset let pa tudi v kombinacijah.

Prikazana je obdelava 64 serij kemoterapijskih kur z monokemoterapijo (Velbe, Natulan) na O. I. v Ljubljani v letih od 1966 do 1970. Iz tabel je razvidno trajanje preživetij za posamezne citostatike in preživetje od remesije do smrti.

V literaturi in tudi pri nas smo zamenjali monokemoterapijo s polikemoterapijo. Vzrok za to je uporaba citostatikov z različnim prijemališčem delovanje na celični ciklus in s tem višji odstotek remisij, ki so tudi daljše. Tako rabljene citostatike lahko uporabljamo v manjših dozah in je njih toksičnost manjša. Poleg teh prednosti je že dokazano, da je preživetje po polikemoterapiji daljše in da je kvaliteta življenja v remisiji dosežena z njimi dobra.

UDK 616-006.442-085.277.3

Gesla: Mb. Hodgkin, kemoterapija (mono-poli-), preživetje.

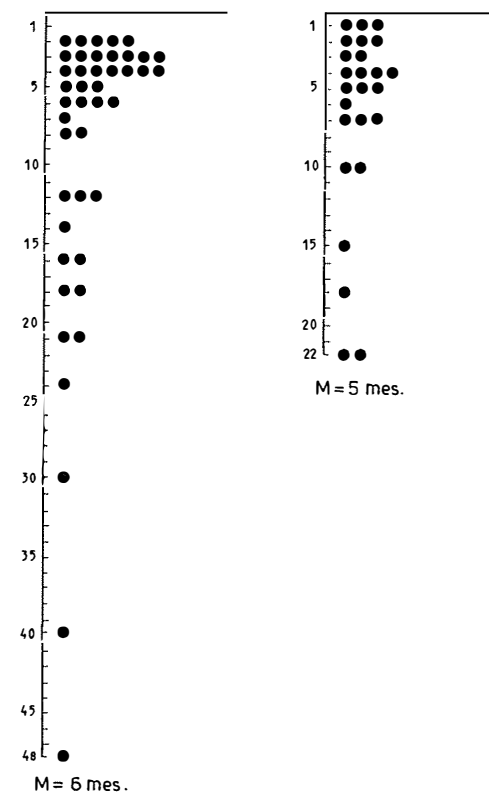
Zdravljenje Hodgkinove bolezni (H. B.) s citostatiki je indicirano po prvi diagnostični obdelavi obolelega, če smo ugotovili, da je obolenje v III. B in IV. stadiju. Kasneje ga predpišemo po začetni obsevalni terapiji, če se pojavijo nove, nodalne ali ekstrapodalne infiltracije ob sočasnih znakih aktivnosti. Kemoterapija je indicirana tudi, če opažamo, čeprav redko, recidive na dovolj obsevanih mestih. V teh primerih menimo, da je obolenje radiorezistentno. V I., II. in III. A stadiju izvajamo kemoterapijo, kadar gre za kompresivne sindrome (vena kava sindrom, kompresija medule spinalis) skupaj z radioterapijo.

Dokler obsevanje v prvih stadijih ni bilo radikalno, se pravi, da so bile doze majhne in da nismo obsevali sosednjih področij, so nekateri, predvsem angleški avtorji (3, 7, 8), kombinirali obsevanje s kemoterapijo. Tumor se je zmanjšal, relapsi so nastopali kasneje, preživetje je bilo daljše.

Danes, ko pri začetnih stadijih zdravimo z radikalnim obsevanjem, dodatek citostatikov ni več potreben. Izjema so le takoimenovani »B« stadiji in histološko neugodne diagnoze. Tu mislimo na mešani celularni tip, limfocitno deplecijo in vaskularno invazijo. Vsi ti primeri imajo po radikalnem obsevanju znatno več relapsov, ki se tudi hitreje pojavljajo, tako da je dodatna kemoterapija umestna, verjetno celo nujna. Obstajajo že študije (4, 5), v katerih je prikazano, da lahko polikemoterapijo izvedemo tudi po obsevanju vseh bezgavčnih lož, nekako štiri mesece po končani radioterapiji, ko se krvna slika popravi (9). Mnenja vseh avtorjev na tem področju še niso enotna. Pri nas na Onkološkem inštitutu pri B stadijih in pri neugodnem histološkem tipu nadaljujemo po obsevanju z monokemoterapijo profilaktično, pri relapsu po radikalni radioterapiji pa poizkusimo s polikemoterapijo.

Tabela 1
TRAJANJE REMISIJ V MESECIH

Velbe 41 ×, Oncovin 2 × Natulan 25 ×



Če pogledamo zaporedje odkrivanja in klinične uporabe citostatikov v zdravljenju H. B., moramo omeniti leto 1946, ko je Goodman prvič opisal uspešno zdrav-

ljenje z Nitrogen-Mustardom. Le-ta s svojimi derivati: Endoxanom, Thio-TEPO, Leukeranom, Dichlorenom in Degranolom predstavlja t. i. alkilirajoče agense (A. A.). Vsi ti blokirajo sintezo nukleinskih kislin in tako uničujejo maligno celico. Pri H. B. opažamo remisije v približno 70 odstotkih, ki trajajo poprečno dva meseca. A. A. še danes uporabljamo predvsem v kombinaciji z različnimi drugimi kemoterapevtiki. Druge za H. B. pomembne skupine citostatikov so izolirali leta 1960. To so bili antimitotiki, imenovani vinkaalkaloidi. Predstavnika le-teh sta Velbe in Oncovin, ki z A. A. nista navzkrižno rezistentna in izzoveta remisijo tudi po uporabi le-teh. Remisije pri zdravljenju z Velbejem zasledimo pri več kot 70 % primerov, z Oncovinom pa le pri 30 % primerov. Trajanje remisij pri terapiji z Velbejem je okoli 6 mesecev, v posameznih primerih z vzdrževalnim zdravljenjem pa tudi nekaj let. Oncovin uporabljajo pri H. B. predvsem v kombinacijskih shemah polikemoterapije.

Tretji za H. B. zelo pomemben citostatik je iz vrste methylhidrazinov, imenovan Natulan. Ne kaže navzkrižne rezistence niti z A. A. niti z vinkaalkaloidi. Točnega mehanizma njegovega delovanja še ne poznamo. Remisije opažamo tudi do 70 % primerov, njihovo trajanje pa je nekoliko krajše kot pri Velbeju.

V novejšem času so pomembni še: BCNU, CCNU, Bleomycin in Adriamycin, ki jih dajejo v primerih, ko je druga kemoterapija izčrpana. Imajo precej sopojavov, re-

Tabela 2
ČAS V MESECIH OD DOSEŽENE REMISIJE DO SMRTI (ALI DO APRILA 1971)

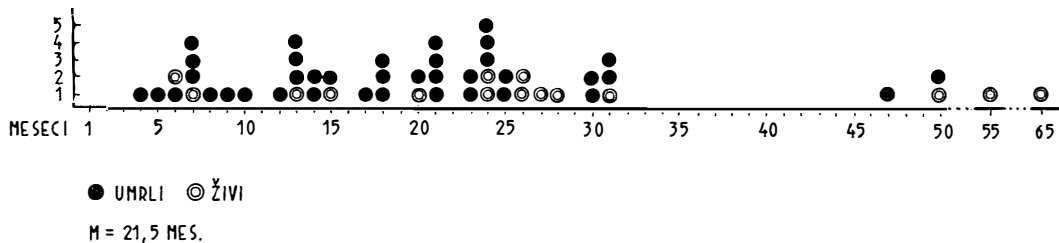


Tabela 3
 PREŽIVETJE OD DIAGNOZE DO SMRTI (53 PRIMEROV)
 Th.: obsevani + A. A. (M = 18 mes.)

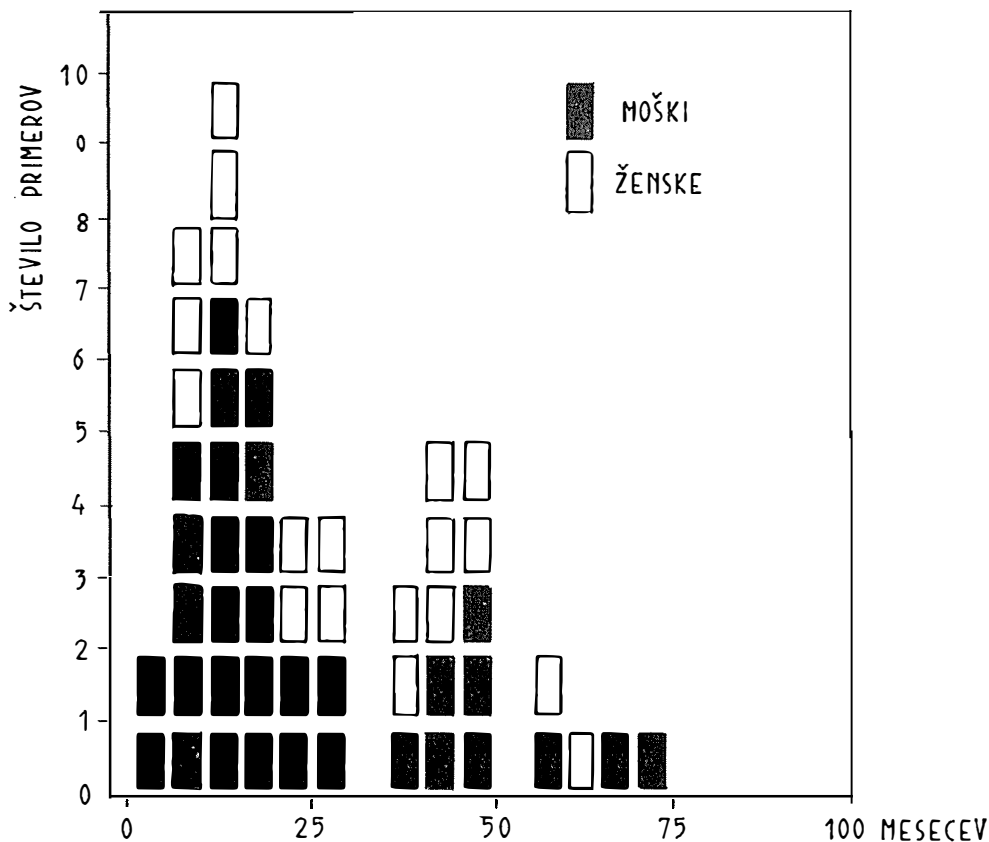


Tabela 4
 PREŽIVETJE OD DIAGNOZE DO SMRTI OZ. DO APRILA 1973 (53 PRIMEROV)
 Th.: obsevani + A. A. + N. C. (M = 48 mes.)

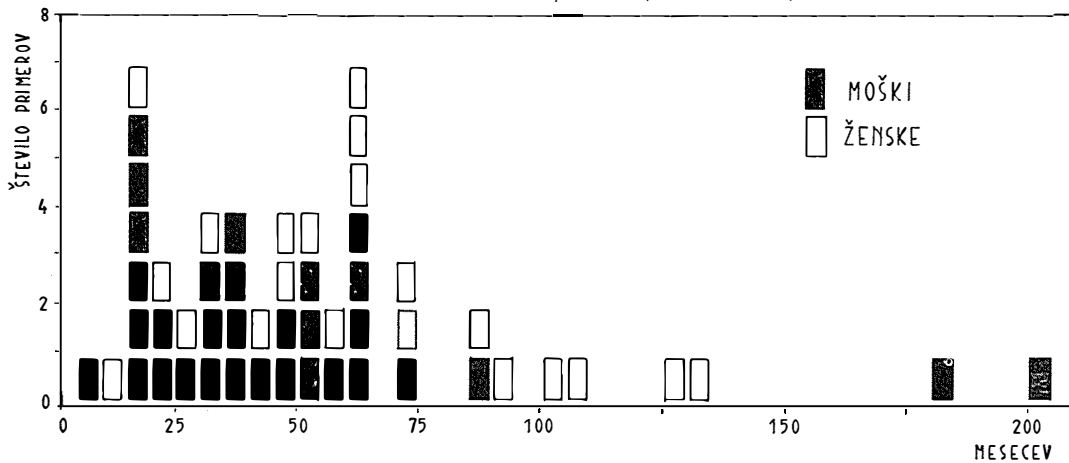
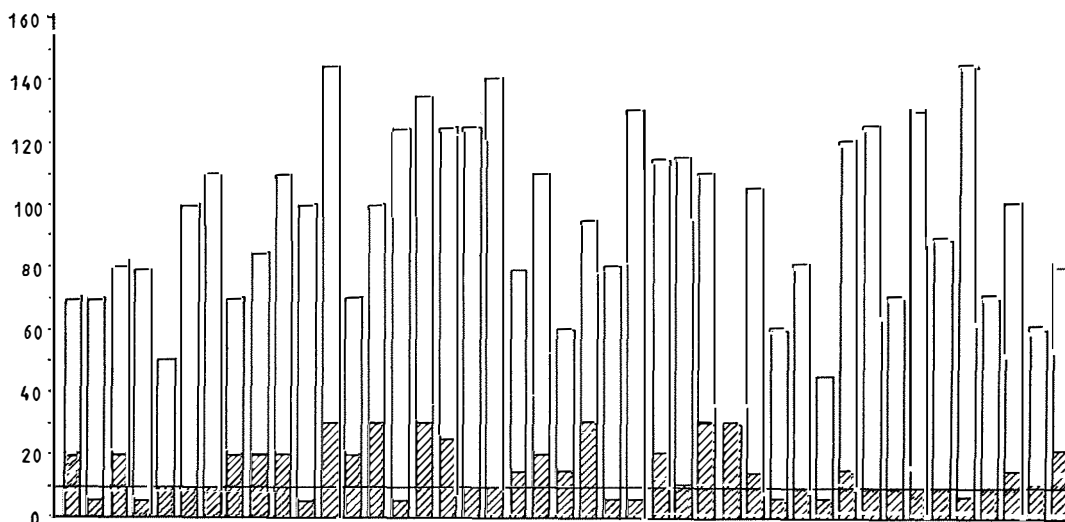
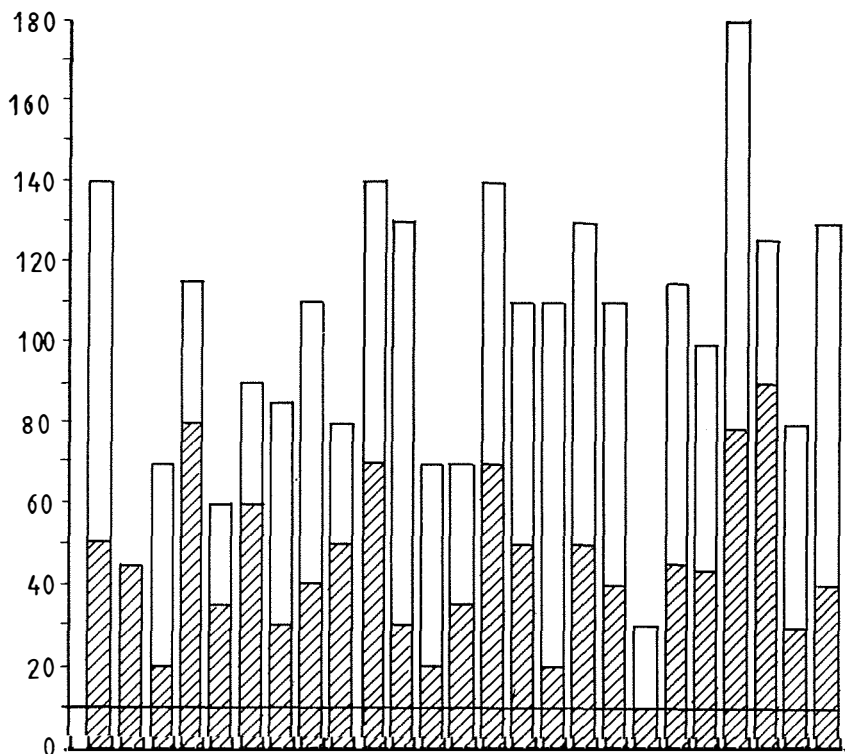


Tabela 5 PADEC SR PRI KOMPL. REMISIJI 43 primerov kompl. remisij

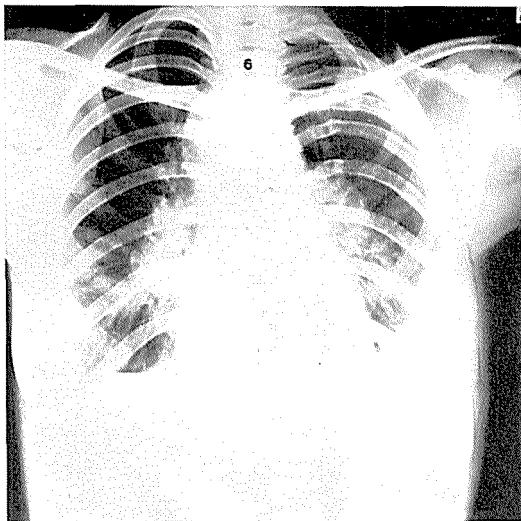


LEGENDA: □ = SR pred terapijo, ▨ = SR po terapiji, — nivo norm. SR

Tabela 6 PADEC SR PRI PARCIALNI REMISIJI 25 primerov parc. remisij

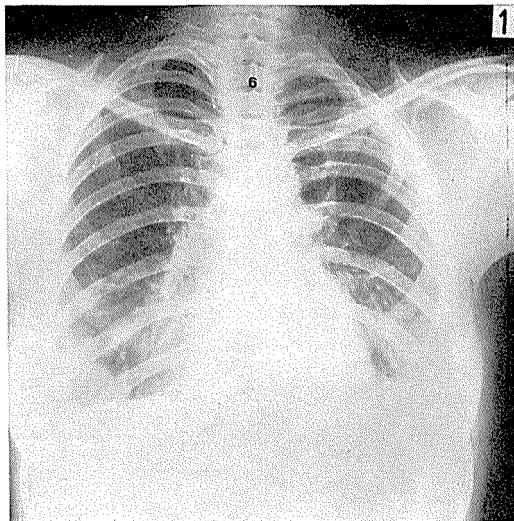


LEGENDA: □ = SR pred terap., ▨ = SR po terap., — nivo norm. SR



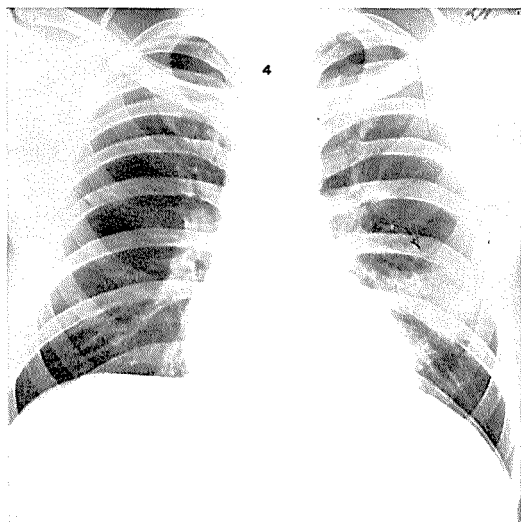
Slika 1

Na retrogramu pljuč in srca vidimo stanje pred kemoterapijo: fluodotoraks baz. bil. (citološko v punktatu izvid za H. B.). Lisaste sence po pljučnem parenhimu. Razširjen zgornji desni mediastinum.



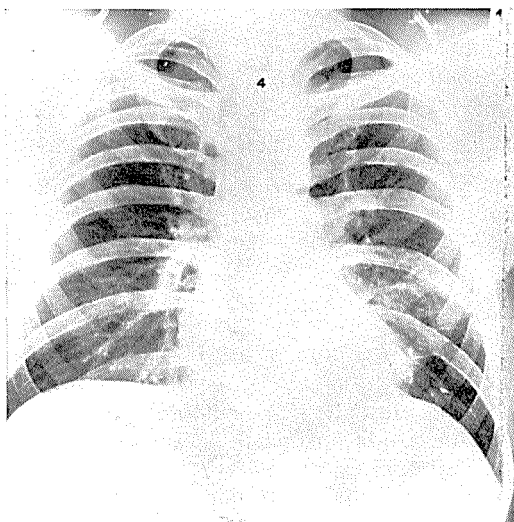
Slika 1 a

Izvid rentgenograma pljuč po kemoterapiji z Velbejem: regres.



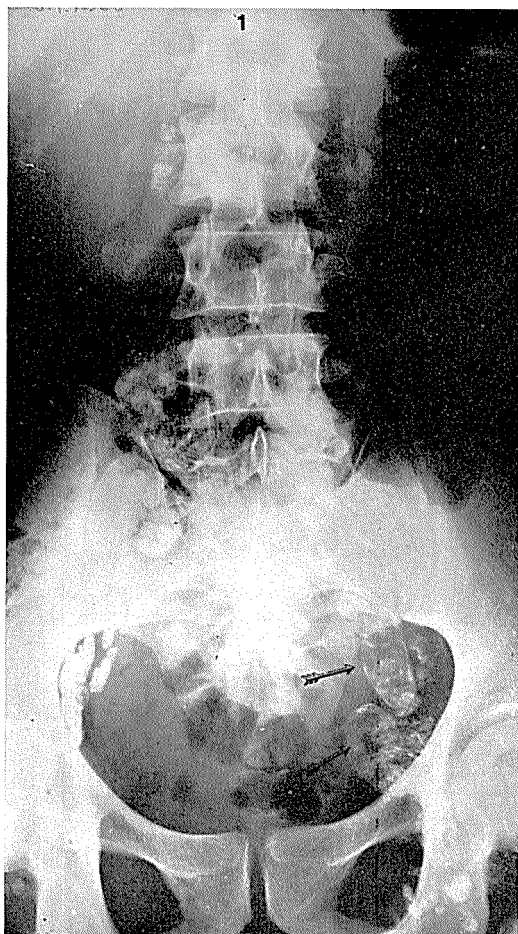
Slika 2

Rentgenogram pljuč in srca pred kemoterapijo okrogla senca v pljučnem parenhimu levo.



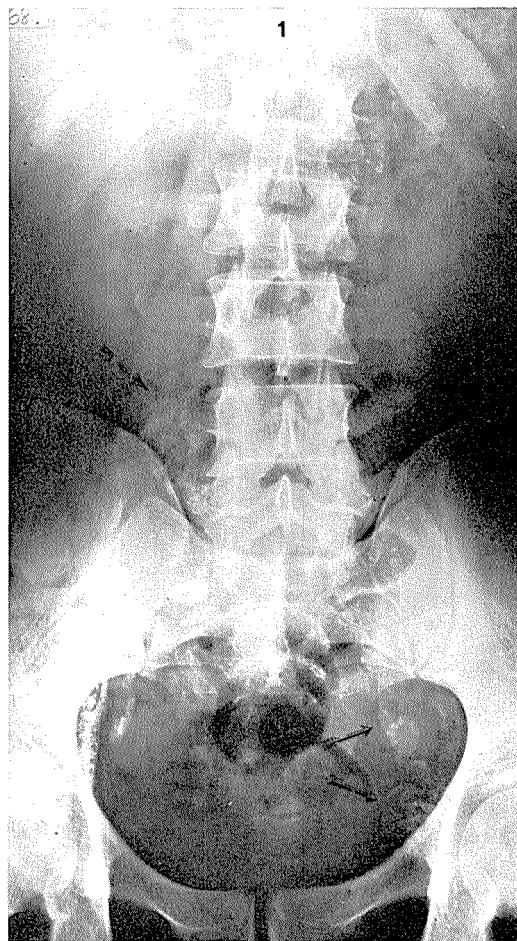
Slika 2 a

Izvid rentgenograma pljuč po kemoterapiji z Natulanom: regres.



Slika 3

Izvid limfografije inferior pred kemoterapijo z Velbejem: prizadete retroperitonealne bezgavke



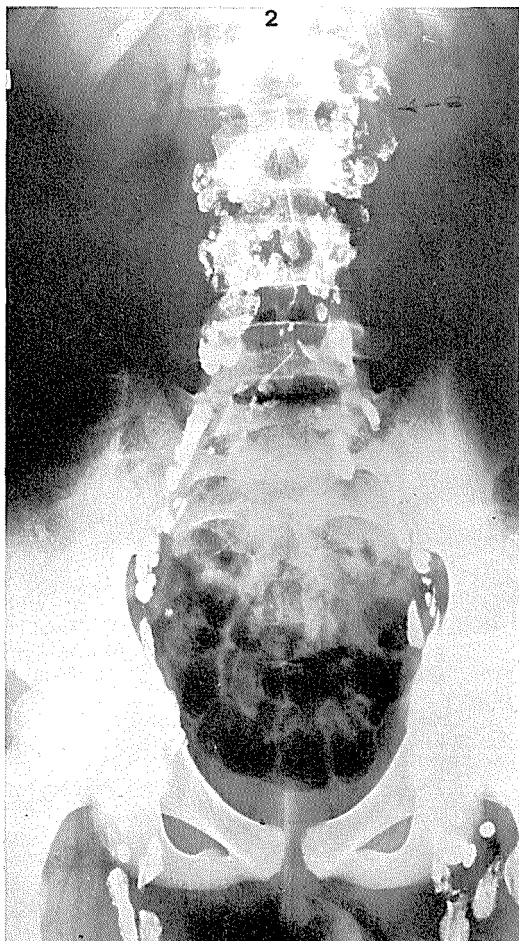
Slika 3 a

Izvid limfografije inferior po kemoterapiji z Velbejem: regres prizadetih retroperitonealnih bezgavk.

misije pa dosegajo v nekaj več kot 50% primerov.

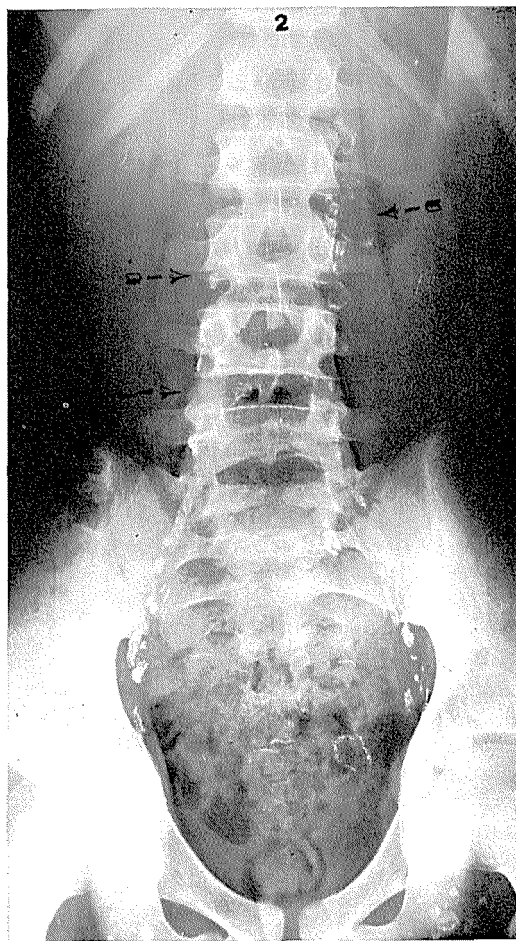
Da bi dosegli višji odstotek remisij z daljšim trajanjem, poizkušamo uporabljati več različnih citostatikov v manjših dozah. Eksperimentalno so že dognali, da različni citostatiki delujejo na različne faze celičnega ciklusa, s čimer je dokazano, da je kombinacija utemeljena in uspešna. Zne kombinacije pri zdravljenju H. B. so bile

Velbe in Leukeran (6), zatem Antimit ali Endoxan v kombinaciji z Oncovinom, Methotrexatom in Pronisonom (2) ter nazadnje popularna polikemoterapevtska shema po De Vitti (1), po kateri v šestih mesecih izmenjamo citostatike po 14-dnevnih ciklikih. Citostatiki, ki jih v tej shemi uporabljamo, so: Antimiti, Oncovin, Natulan in kortikosteroidi. S to kombinacijo je De Vitta dosegel remisije v več kot 80%



Slika 4

Izvid limfografije inferior pred kemoterapijo z Natulanom: prizadete retroperitonealne bezgavke



Slika 4 a

Izvid limfografije inferior po kemoterapiji z Natulanom: regres prizadetih retroperitonealnih bezgavk

primerov s povprečnim trajanjem 29 mesecev.

Na zadnjem simpoziju o kemoterapiji limfomov in levkemiji, marca 1972 na Dunaju je prof. dr. Brunner prikazal na obsežnem gradivu več kot 600 primerov njegove skupine švicarskih bolnikov, ki je priključena ameriški, da je ta kombinacija v primerjavi z drugimi najboljša. Če tej polikemoterapiji priključimo še vzdrževalno

zdravljenje z Velbejem, dosežemo tudi najdaljše preživetje.

Monokemoterapijo z A. A. smo pričeli uvajati na Onkološkem inštitutu leta 1951, vinkaalkaloide v začetku leta 1964, Natulan pa leta 1966. Polikemoterapijo po De Vitti smo prvokrat aplicirali pred dvema letoma in pol.

V letih 1964—1966 smo pričeli uporabljati nove citostatike (N. C.) — vinkaalka-

loide in Natulan. V študiji smo obdelali 53 bolnikov, ki so prejeli Velbe, Oncovin in Natulan. Študijo smo končali čez dobrih pet let. Triinpetdesetim bolnikom smo aplicirali 68 kur kemoterapije: (41-krat Velbe, dvakrat Oncovin in 25-krat Natulan). Vsi bolniki so bili poprej že enkrat ali večkrat obsevani, več kot polovica jih je prejela A. A. Pred kemoterapijo jih je bilo večina v III. B in IV. stadiju.

Po zahtevanih merilih smo ocenjevali popolne in delne remisije. Trajanje remisij je razvidno iz tabele 1. Pri Velbeju so remisije trajale od 2 do 48 mesecev, pri Natulanu od 1 do 22 mesecev. Povprečje za Velbe je bilo šest mesecev, za Natulan pa pet.

Računali smo tudi preživetje od dosežene remisije do smrti oziroma do aprila 1971, ko smo študijo zaključili. Čas trajanja je bil od 1 do 65 mesecev, povprečje je bilo 21,5 mesecev (tabela 2).

Ko smo primerjali čas preživetja od diagnoze do smrti naše skupine z drugo, ki ni prejela N. C. (Velbe, Natulan), smo ugotovili znatno daljšo preživetje pri prvi skupini. Da je bila primerjalna skupina res homogena, smo uporabili enako število bolnikov, podobno razmerje po spolu in starosti ter enake stadije ob sprejemu (tabela 3, 4). Za skupino, kjer v času zdravljenja nismo še uporabljali N. C., temveč smo bolnike le obsevali in jim dali A. A., je bila mediana za preživetje 18 mesecev v primerjavi s skupino, ki je prejela že N. C. in kjer je bila mediana za preživetje 48 mesecev.

Pri primerjavi sicer homogenih skupin gre za eno retrospektivno in eno prospektivno obdelavo. Vemo, da je obdelava retrospektivnega gradiva lahko nezanesljiva in nepopolna, vendar ne moremo mimo dejstva, da so N. C. — Velbe, Oncovin in Natulan v naši perspektivni študiji dokazali

znatno izboljšanje na področju preživetja prizadetih bolnikov.

Pri oceni remisije smo poleg statusa ocenjevali tudi sedimentacijo in rentgenske slike pred in po terapiji. Na tabeli 5 so vidni nivoji sedimentacije pri popolni remisiji pred in po kemoterapiji. Na tabeli 6 smo vnašali enake podatke za nepopolne remisije. Vidimo, da je padec sedimentacije pri popolni remisiji znatno bolj strm kot pri delnih.

V sklepu moramo poudariti, da je kemoterapija pri zdravljenju H. B. dobila mesto, ki ji gre. Z njo lahko bolniku podaljšamo preživetje, ne moremo pa ga ozdraviti, kot je to v nekaterih primerih znano za radioterapijo.

Literatura

1. De Vita, V. T., A. A. Serpick, P. P. Carbone: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73, 881, 1970.
2. Frei, E. III, J. F. Gamble: Progress in the chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer* 91, 378, 1966.
3. Hancock, P. E., E. M. Ledlie: Treatment of early Hodgkin's disease. *Lancet* 1, 26, 1967.
4. Johnson, R. E., K. C. Brace: Radiotition response of Hodgkin's disease after chemotherapy. *Cancer* 19, 368, 1966.
5. Johnson, R. E. et al.: Patient tolerance to extended irradiation in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 70, 1969.
6. Lacher, M. J. J. R. Durant: Combined vinblastine and chlorambucil therapy of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 62, 468, 1965.
7. Moxley, J. H. III et al.: Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 27, 1258, 1967.
8. Pike, M. C., P. E. T. Hancock, E. M. Lidlie: Treatment of early Hodgkin's disease. *Lancet* 2, 1361, 1967.
9. Vogel, J. M. et al.: The effect of extensive radiotherapy on the marrow granulocytic reserves of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 21, 798, 1968.

HODGKIN'S DISEASE — GENERAL VIEW

Šumi-Križnik T.

General epidemiological and statistical data are presented, e. g. the incidence of Hodgkin's disease in the malignant lymphoma group and its age and sex distributions. Published informations from other institutions are compared with a group of 512 patients, treated at the Institute of Oncology, Ljubljana in the period 1938—1968.

Some clinical signs, anatomical and histological classification are correlated with way of spreading of the disease. There are 4 subgroups in both two classifications. The activity of the disease is important as well. The necessary diagnostic procedures for staging and classifications, including laparotomy, are listed.

Adequate therapy of Hodgkin's disease depends on staging: for stages I—III a, radical radiotherapy, i. e. high doses of radiation are used for all node regions, except in the histological type of nodular sclerosis, where the technique of extended field irradiation is employed.

Patients in stages III b as well as in disseminated stages IV A and IV B are treated by means of polychemotherapy. Monochemotherapy is reserved for very old patients and for patients with severe additional disease of other etiology.

Special attention must be given to the patients, staged II B, III and III B following the initial radical radiotherapy because of the possibility of earlier relapses, more malignant course of the disease as well as shorter survival rates. In these cases, radiotherapy should be combined with polychemotherapy.

UDK 616-006.442

Key Words: Mb. Hodgkin, Slovenia, Yugoslavia, epidemiology, statistics, diagnostics, therapy planning

PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF HODGKIN DISEASE

Golouh R.

Among the malignant lymphomas Hodgkin's disease is characterised by marked variations in the histologic expressions. Modern authors' opinion is that there are basically two completely separated forms of the disease. »Classical form« as well as nodular sclerosis are histologically well defined. The histological types as reflexion of phases in the natural history of the disease appear to provide an effective basis for understanding of complexity of diseases as well as prognostification. The possibility of cure and indications for varying types of therapy are largely dependent on the histological typing.

UDK 616-006.442-091

Key Words: Mb. Hodgkin, histological typing, prognosis

IMMUNE DEFECTS IN HODGKIN'S DISEASE

Plesničar S.

The present understanding of the function of the lymphoid system in connection with the role of T-and B-lymphocytes is outline in this paper. The pathological conditions where a defective function of T-or B-lymphocytes was observed, were described. A congenital immune disorder called DiGeorge syndrome is characterized by the lack of T-lymphocytes, meanwhile the immunological defect which affects humoral immunity and B-lymphocytes is described as sex-linked hypogammaglobulinemia. In Hodgkin's disease the immune defects consist predominately of impaired cellular immunity. Contrary to this observation, in chronic lymphocytic leukaemia, abnormalities in humoral immunity predominate. This account of lymphoid system is at present partly speculative, but will undoubtedly influence the future experimental research.

UDK 616-006.442-097

Key Words: Mb. Hodgkin, immunology, immune defects

RADIOTHERAPY OF HODGKIN DISEASE

Habič M.

In recent years the radiotherapy of Hodgkin's disease became more succesfool but more »agressive« too. The new technics »Montle field« and »Inverted Y« are potentialy extermly dangerous and may be used only by skilled radiotherapeutic team.

UDK 616-006.442-085.849

Key Words: Mb. Hodgkin, therapeutic radiology, techincs, montle field, inverted

TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE WITH CYTOSTATICS

Šumi-Križnik T.

Treatment of Hodgkins' disease with cytostatics is rarely indicated in stages I—III A (e. g. the superior vena cava syndrom), it should be combined with radiotherapy because of earlier effects.

Therapy by means of cytostatics is indicated as a primary therapy in stages III B, IV B and as additional therapy following the initial radiotherapy in stages II B, III A, III B, IV A and IV B.

From 1946, different cytostatics have been used, in the first period isolated and in the last 10 years, in combinations. 64 series of monochemotherapeutic treatments (Velbe, Natilan), carried out at the Institute of Oncology, Ljubljana in the period 1966—1970 are analysed: the tables show survival rates for the specific cytostatics as well as survivals from the applications to death.

As other authors, we substituted monochemotherapy for polychemotherapy as well. The peak activities of different cytostatics are concentrated on the various phases of the cellcyclus; hence, with polychemotherapy, higher percentages of remissions, which also last longer, are obtained. In addition, lower doses of such combinations with decreased toxicity can be used.

It has been shown that with polychemotherapy there is a significant increase in survival rate. Also, the quality of life in the periods of remission is more adequate.

UDK 616-006.442-085.277.3

Key Words: Mb. Hodgkin, treatment planning, chemotherapy, monochemotherapy, polichemotherapy

